

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3727334号
(P3727334)

(45) 発行日 平成17年12月14日(2005.12.14)

(24) 登録日 平成17年10月7日(2005.10.7)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C 0 7 C 63/49

C 0 7 C 63/49

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/235

A 6 1 K 31/235

A 6 1 K 31/24

A 6 1 K 31/24

請求項の数 23 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-518708
 (86) (22) 出願日 平成5年4月22日(1993.4.22)
 (65) 公表番号 特表平8-505359
 (43) 公表日 平成8年6月11日(1996.6.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1993/003944
 (87) 国際公開番号 W01993/021146
 (87) 国際公開日 平成5年10月28日(1993.10.28)
 審査請求日 平成12年4月24日(2000.4.24)
 (31) 優先権主張番号 872, 707
 (32) 優先日 平成4年4月22日(1992.4.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 944, 783
 (32) 優先日 平成4年9月11日(1992.9.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 500204625
 リガンド・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国92121カリフォルニア州サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 10275番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100087114
 弁理士 齋藤 みの里

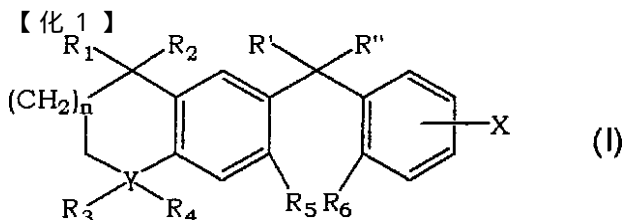
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レチノイドX受容体に対する選択性を有する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

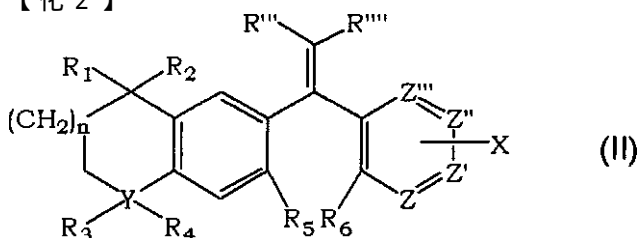
【請求項1】

式：



または

【化2】



[式中、R₁およびR₂はそれぞれ独立して水素または炭素原子数1 - 4個の低級アルキルまたはアシルを表す。

YはC、O、S、N、CHOH、CO、SOまたはSO₂を表す。

10

20

R_3 は水素または炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキルであり、Y は C または N を表す。

R_4 は水素または炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキルであり、Y は C を表す。ただし、Y が N であるとき、 R_4 は存在せず、また Y が S、O、CHOH、CO、SO または SO_2 であるとき、 R_3 または R_4 のいずれも存在しない。

R' および R'' は水素、炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキルまたはアシル、OH、炭素原子数 1 - 4 個のアルコキシ、チオールまたはチオエーテル、またはアミノを表す。

あるいは R' および R'' は一緒になってオキソ(ケト)、メタノ、チオケト、 $HO-N=$ 、 $NC-N=$ 、 $(R_7R_8)N-N=$ 、エポキシ、シクロプロピルまたはシクロアルキル基を形成する(ここにエポキシ、シクロプロピルおよびシクロアルキル基は炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい)。

R''' および R'''' は水素、ハロゲン、炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキルまたはアシルを表す。

あるいは R''' および R'''' は一緒になって炭素原子数 3 - 10 個のシクロアルキル基を形成する(ここに該シクロアルキル基は炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい)。

R_5 は炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキル、ハロゲン、ニトロ、 OR_7 、 SR_7 または NR_7R_8 を表す。

R_6 は水素、炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキル、ハロゲン、ニトロ、 OR_7 、 SR_7 、 NR_7R_8 または $(CF_2)_nCF_3$ を表す。

R_7 は水素または炭素原子数 1 - 6 個の低級アルキルを表す。

R_8 は水素または炭素原子数 1 - 6 個の低級アルキルを表す。

R_9 は炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキル、フェニル、芳香族アルキル、q-ヒドロキシフェニル、q-プロモフェニル、q-クロロフェニル、q-フルオロフェニルまたは q-ヨードフェニルを表し、ここに q は 2 - 4 である。

X は $COOH$ 、テトラゾール、 PO_3H 、 SO_3H 、CHO、 CH_2OH 、 $CONH_2$ 、 $COSH$ 、 $COOR_9$ 、 $COSR_9$ 、 $CONHR_9$ 、または $COOW$ を表す。ここに W は製剤的に許容される塩であり、X は環上の任意の C または N と結合してよい。

Z、Z'、Z''、Z''' および Z'''' はそれぞれ独立して C、S、O または N を表す。ただし、別の Z と 2 重結合で結合しているか O または S である他の Z と結合しているとき、それは O または S ではなく、他の N である Z と 1 重結合で結合しているとき、それは N ではない。

n は 0 - 3 を表す。]

で示される化合物、またはその製剤的に許容される塩。

【請求項 2】

レチノイン酸受容体よりも優先的にレチノイド X 受容体を選択的に活性化する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

レチノイン酸受容体よりも優先的に、レチノイド X 受容体に選択的に仲介される工程を調節する、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

該化合物が、レチノイン酸受容体よりもレチノイド X 受容体に対して少なくとも 5 倍強い活性の活性化物質である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸、

4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸、

4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)シクロプロピル]安息香酸、

4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]ベンゼン

10

20

30

40

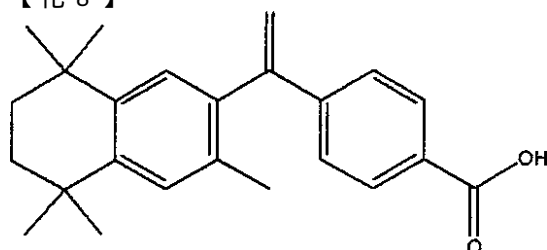
50

テトラゾール、
 2-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]ピリジン-5-カルボン酸、
 エチル2-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]ピリジン-5-カルボキシレート、
 5-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]ピリジン-2-カルボン酸、
 2-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)シクロプロピル]ピリジン-5-カルボン酸、
 メチル2-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)シクロプロピル]ピリジン-5-カルボキシレート、
 4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド、
 4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸、
 2-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]ピリジン-5-カルボン酸、および
 2-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)シクロプロピル]ピリジン-5-カルボン酸からなる群から選択される化合物。

【請求項 6】

式：

【化 8】



で示される化合物。

【請求項 7】

1またはそれ以上の請求項 1～6のいずれかに記載の化合物と、製剤的に許容される担体とを含有する医薬組成物。

【請求項 8】

製剤的に許容される担体が、経腸投与、非経口投与、または局所投与に適したビヒクルである、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ヒト以外の哺乳動物における 1 またはそれ以上のレチノイド X 受容体に選択的に仲介される工程を調節する方法であって、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効量で投与することを含み、該化合物がレチノイド X 受容体を選択的に活性化することによりレチノイド X 受容体に仲介される工程を調節する方法。

【請求項 10】

該レチノイド X 受容体が、レチノイド X 受容体 - アルファ、レチノイド X 受容体 - ベータ、またはレチノイド X 受容体 - ガンマである、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

該工程が脂質代謝のインビボ調節、皮膚関連工程のインビボ調節、悪性細胞発生のインビボ調節、前癌病巣のインビボ調節、またはプログラムされた細胞死のインビボ調節である、請求項 9 記載の方法。

【請求項 12】

該工程がインビトロ細胞増殖および分化またはインビボ四肢形態発生である、請求項 9 記載の方法。

【請求項 1 3】

哺乳動物対象における、1またはそれ以上のレチノイドX受容体に仲介される工程を調節するための組成物であって、該1またはそれ以上のレチノイドX受容体に仲介される該工程を調節するに有効な量の請求項1～6のいずれか1項に記載の1またはそれ以上の化合物を含有する組成物。

【請求項 1 4】

レチノイン酸受容体よりも優先的にレチノイドX受容体を選択的に活性化する、請求項1～6のいずれかに記載の化合物である、第1化合物と、レチノイドX受容体よりも優先的にレチノイン酸受容体を選択的に活性化する第2化合物との組み合わせを含有する組成物。

10

【請求項 1 5】

レチノイン酸受容体よりも優先的にレチノイドX受容体を選択的に活性化する、請求項1～6のいずれかに記載の化合物である第1化合物と、レチノイドX受容体以外の1またはそれ以上の細胞内受容体を活性化する第2化合物との組み合わせを含有する組成物。

【請求項 1 6】

レチノイン酸受容体よりも優先的にレチノイドX受容体を選択的に活性化する、請求項1～6のいずれかに記載の化合物である第1化合物と、レチノイドX受容体以外の1またはそれ以上の細胞内受容体を選択的に活性化する第2化合物との組み合わせを、経腸、非経口または局所投与のための製剤的に許容されるビヒクル中に含有する医薬組成物。

【請求項 1 7】

該第2化合物がレチノイドX受容体よりも優先的にレチノイン酸受容体を選択的に活性化するものである、請求項1～6に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 8】

請求項3に記載の化合物と、製薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 1 9】

哺乳動物対象に投与して1またはそれ以上のレチノイドX受容体に仲介される工程を調節するための、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 2 0】

悪性細胞発生のインビボ調節のための、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物を含有する医薬組成物。

30

【請求項 2 1】

過剰増殖性疾患の治療のための、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 2 2】

皮膚癌の治療のための、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 2 3】

哺乳動物対象に投与して1またはそれ以上のレチノイドX受容体に仲介される工程を調節するための、請求項6に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

関連出願

本願は、出願番号第872,707号(1992年4月22日出願)の1部継続出願である出願、第944,783号(1992年9月11日出願)の1部継続出願である出願、第08/003,223号(1993年1月11日出願)の1部継続出願である出願、第08/027,747号(1993年3月5日出願)の1部継続出願である。

発明の分野

本発明は、細胞内受容体およびそのリガンドに関する。さらに詳しくは、本発明は、レチノール酸の特異的な受容体に対して選択的な活性を有する化合物およびそのような化合物の使用に関する。

発明の背景

50

ビタミンA代謝産物であるレチノイン酸は、かなり以前から広域スペクトルの生物学的作用を誘発することが知られていた。レチノイン酸の様々な構造類似体が合成され、それらも生物活性を有することが見出された。その幾つか、例えば、Retin-A (Johnson & Johnsonの登録商標) およびAccutane (Hoffmann-LaRocheの登録商標) は様々な病理学的な状態の治療に有用であることが分かった。ビタミンAの代謝産物およびその合成類似体を、本明細書では、「レチノイド」と総称する。

合成レチノイドはレチノイン酸の様々な薬理作用を模倣することが知られている。しかしながら、いかなる合成レチノイドによっても、レチノイン酸の広範囲に及ぶ薬理作用を完全に再現することはできなかった。

医療の専門家たちはレチノイドの医薬としての適用に非常な関心を抱くに至った。FDAが承認したその用途には、重篤なざ瘡(アクネ)および乾癬が含まれる。これらの化合物が、長期の日光暴露が引き起こす皮膚損傷作用を阻止する、またはある程度、該作用を逆行させるために使用できることを示す多くの証拠がある。また、これらの化合物を、メラノーマ、子宮頸ガン、ある種の形の白血病、および基底細胞腫または扁平上皮細胞腫などの様々な重篤なガンの治療に使用し得ることを示す多くの証拠もある。レチノイドはまた、口腔の白斑症のような前悪性細胞疾患の治療効果をも有し、悪性化を予防しうることが知られている。

レチノイドの使用は、多くの重大な副作用を伴う。最も重大な副作用は、それらが最も強力な催奇形物質クラスに属することである。催奇形物質は、特定の胎児期に重篤な生まれつきの障害をもたらす化合物である。他の副作用には、処置した組織の刺激が含まれ、これも患者が耐えられないほど重い場合がある。

合成レチノイドが、レチノイン酸による様々な薬理学効果をもたらす作用を支配する、構造-活性相互関係の評価のために様々な研究が行われて来た。しかしながら、研究者が利用し得る検定手段は無傷の動物または摘出組織を用いるバイオアッセイであり、複雑な仕事であった。技術上の制限から、しばしば異なる検定のために異なる小動物種が使用されていた。薬物速度論および代謝作用の相異の可能性、および関連受容体における種間における相違の可能性により、結果の解釈は複雑であった。それにもかかわらず、様々な合成レチノイドの薬理作用が観察されている。

レチノイン酸シグナルトランスダクションの主な分子機構に関する洞察は1988年に得られた。それ以前は、数種の極めて豊富にある細胞性レチノイド結合タンパク質が、誤ってレチノイン酸のシグナル伝達受容体と推定されていた。1988年にステロイド/チロイドホルモン細胞内受容体スーパーファミリーの1員(Evans, Science, 240: 889-95(1988))が、レチノイン酸シグナルを伝達すること[Giguere et al., Nature, 330: 624-29(1987); Petkovich et al., Nature, 330: 444-50(1987)]が見出された。この予想外の発見は、レチノイン酸を他の非ペプチドホルモン類に関連づけるものであり、細胞の機能の変化におけるレチノイン酸効果を評価するものであった。今日、レチノイドは2つの異なる細胞内受容体サブファミリー: レチノイン酸受容体(RAR)およびレチノイドX受容体(RXR)、を調節することが分かっている。

第1のレチノイン酸受容体、RAR-アルファ(RAR- α)と命名は、ステロイド/チロイドホルモン細胞内受容体スーパーファミリーの多くのメンバーの場合に示されたように、リガンド依存性の方法で特異的標的遺伝子の転写を調節するよう作用することが明らかにされた。RAR-アルファの転写調節活性が依存している内因性低分子量リガンドは、全-トランス-レチノイン酸(all-trans-retinoic acid)である。遺伝子発現におけるレチノイン酸受容体を介する(仲介される)変化は細胞表現型の特徴的な変化をもたらし、次いで多くの組織のレチノイン酸への生物学的応答が表れる。最近、RAR-アルファに密接に関連している2つの遺伝子が同定され、それらは極めて密接に関連しており、RAR-ベータおよびRAR-ガンマと命名され[Brand et al., Nature, 332:850-53(1988); Ishikawa et al., Mol. Endocrin., 4:837-44(1990)]。レチノイド受容体類のリガンド結合を付与することが示される領域における一次アミノ酸配列の3種のRARサブタイプ間または異性体(isoform)間の相違は15%以内である。全-トランス-レチ

10

20

30

40

50

ノイン酸はレチノイン酸受容体類 (RAR) の天然のリガンドであり、これらの受容体と高い親和性で結合し、遺伝子発現を調節し得る。新たに発見されたレチノイド代謝産物である 9 - シス - レチノイン酸も RAR の活性化剤である。

最近、他のステロイド/チロイド受容体スーパーファミリーの他のメンバーも、レチノイン酸に応答し得るという、関連した、しかし予想外の観察がなされた [Mangelsdorf et al., Nature, 224-29 (1990)]。この新しいレチノイド受容体サブタイプは、全 - トランス - レチノイン酸の誘導体が RXR の内因性リガンドであり得ることを示唆する過去のデータから、レチノイド X 受容体 (RXR) と命名された。RAR 類と同様、RXR 類も、特有の発現パターンに対応する少なくとも 3 つのサブタイプまたは異性体、即ち、RXR - アルファ、RXR - ベータおよび RXR - ガンマを有することが知られている [Mangel 10
Isdorf et al., Genes & Devel., 6:329-44 (1992)]。

RAR および RXR のいずれも、インピボで全 - トランス - レチノイン酸に応答するが、これら受容体はいくつかの受要な点で異なっている。第 1 に RAR 類と RXR 類は、一次構造が非常に異なる (例えば、RAR α と RXR α のリガンド結合ドメインのアミノ酸の相同性はわずか 27% である)。これらの構造上の相異は RAR 類と RXR 類の様々なビタミン A 代謝物および合成レチノイドに対する応答性の相対度の違いに反映されている。加えて、RAR と RXR には、組織分布における明白な相異が観察される。例えば、内臓で高度に発現されない RAR と異なり、RXR α mRNA は肝臓、腎臓、肺、筋肉および腸に最も多く示された。最後に、RAR と RXR は標的遺伝子特異性において異なっている。例えば、最近、RAR でなく RXR に対する応答性を付与する応答要素 (エレメント 20
) が、細胞の II 型レチナル結合タンパク質 (CRBPII) およびアポリポタンパク質 AI 遺伝子に同定された。さらに、また、RAR が CRBPII/RXR 応答要素を通して RXR - 仲介活性化を抑制することが示された [Mangelsdorf et al., Cell, 66: 555-61 (1991)]。これらのデータは、2 つのレチノイン酸応答経路は、単に付加的に存在するのではなく、複雑な相互作用を表していることを示している。最近、ハイマンら [Heyman et al., Cell 68:397-406(1992)] とレビンら [Levin et al., Nature, 355:359-61 (1992)] は、独自に 9 - シス - レチノイン酸が RXR 類の天然の内因性リガンドであることを独立に証明した。9 - シス - レチノイン酸は RAR のみならず RXR とも結合してトランス活性化する、即ち、「二機能性」リガンドとして作用することが示された。

関連した、しかし明確に異なるこれら受容体の性質を考慮すると、レチノイド X 受容体サブファミリーに、より高い選択性を有するリガンドは、1 またはそれ以上の RXR 異性体を介する工程を選択的に制御する上で非常に価値が高く、RXR 類を介す生理学的工程を別個に制御することができる。1 またはそれ以上の (しかし全部ではない) 受容体異性体に優先的に影響し得るリガンドも、医療適用に用いると、治療効率を高め得る。

上記および以下で引用する出版物および文献の全開示内容を本明細書に引用して組み込む。

発明の要約

本発明は 1 またはそれ以上のレチノイド X 受容体を介する工程を調節するための化合物、組成物および方法を提供するものである。さらに詳しくは、本発明は、レチノイン酸受容体との比較において、選択的に、または優先的にレチノイド X 受容体を活性化する化合物 40
に関する。これらの化合物は選択的にレチノイド X 受容体を介する工程を調節する。従って、本発明はまた、レチノイン酸受容体との比較において、1 またはそれ以上のレチノイド X 受容体を介する選択的な工程を、本発明化合物を用いて調節する方法に関する。本発明に用いられ、その一部を形成する化合物の例には、二環式ベンジル、ピリジニル、チオフェン、フラニル、およびピロール誘導体が含まれる。開示された化合物を含有する医薬組成物も本発明の範囲に包含される。また本発明化合物を用いてレチノイド X 受容体を同定または精製する方法も包含される。

【図面の簡単な説明】

以下に説明する添付の図面を参照することにより、当業者は本発明をよりよく理解し、その利点を認識することができるであろう。

図1はRARおよびRXRの異性体の、3-メチル-TTNCBによるトランス活性化を示す、規格化(標準化)された用量応答曲線である。

図2はRARおよびRXRの異性体の、全-トランス-レチノイン酸によるトランス活性化を示す、規格化された用量応答曲線である。

図3はRARおよびRXRの異性体の、9-シス-TTNCBによるトランス活性化を示す、規格化された用量応答曲線である。

図4はRARおよびRXRの異性体の、3-メチル-TTNEBによるトランス活性化を示す、規格化された用量応答曲線である。

図5はRARおよびRXRの異性体の、3-プロモ-TTNEBによるトランス活性化を示す、規格化された用量応答曲線である。

図6はRARおよびRXRの異性体の、3-メチル-TTNCHBPによるトランス活性化を示す、規格化された用量応答曲線である。

図7はRARおよびRXRの異性体の、3-メチル-TTNEHBPによるトランス活性化を示す、規格化された用量応答曲線である。

図8は9-シス-レチノイン酸、全-トランス-レチノイン酸および3-メチル-TTNCBによる、トランスグルタミナーゼ活性に対する阻害作用を示す。

図9はRhinoマウスを用いた試験に基づく、9-シス-レチノイン酸、全-トランス-レチノイン酸、3-メチル-TTNCB、及び1,25-ジヒドロキシビタミンDに関する局所用量応答(Topical Dose Response)を示す。

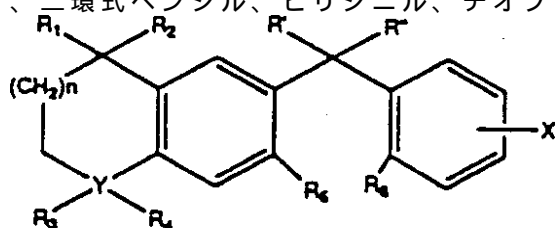
図10は全-トランス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、3-メチル-TTNCB、および3-メチル-TTNEBの、ラットHDLコレステロールへの作用を示す。

図11は3-メチル-TTNEBおよびTTNPBそれぞれの、放射能標識チミジンのDNAへの取り込みにおける濃度に関連した効果を表す。

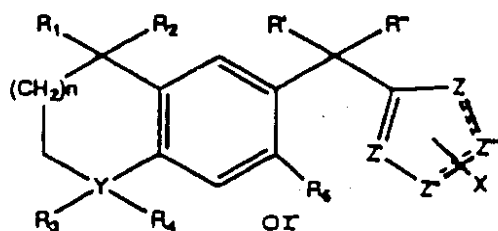
図12は3-メチル-TTNEBおよびTTNPB併用の、放射能標識チミジンのDNAの取り込みにおける濃度に関連した効果を表す。

発明の詳細な説明

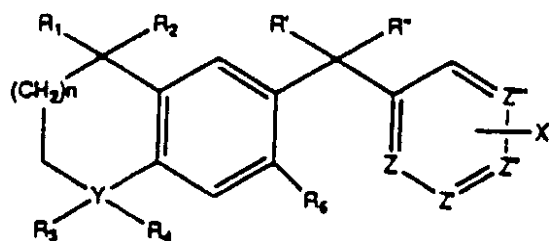
本発明は、レチノイン酸受容体(RAR)サブファミリーのメンバーとの比較において、レチノイドX受容体サブファミリーのメンバーに選択的な活性を有するレチノイド様化合物またはリガンドを開示するものである。そのような化合物の例は、下記の式で表される、二環式ベンジル、ピリジニル、チオフェン、フラニル、およびピロール誘導体である。



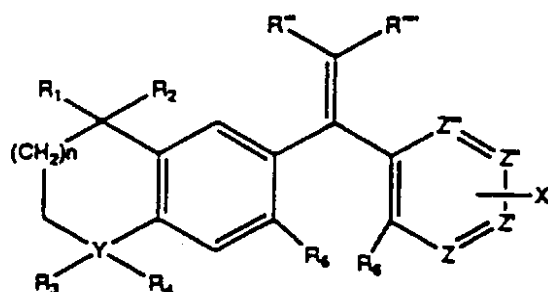
または



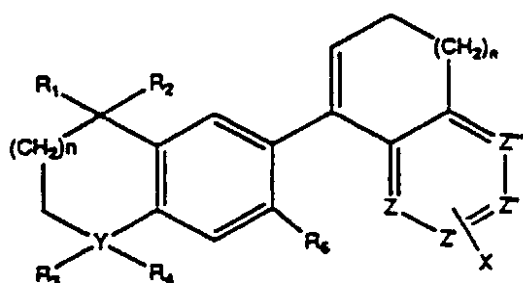
または



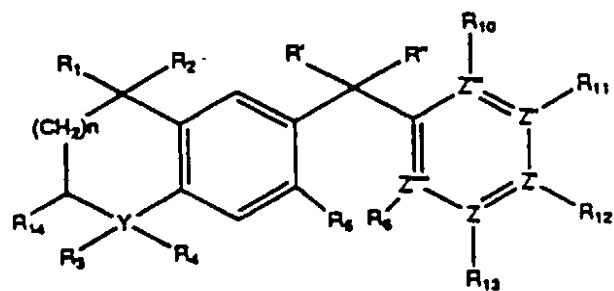
または



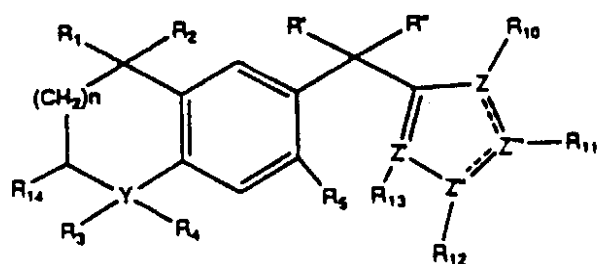
または



または



または



〔式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立して水素または炭素原子数 1 - 4 個の低級アルキルまたはアシルを表し；

10

20

30

40

50

YはC、O、S、N、CHOH、CO、SO、SO₂、または製剤学的に許容し得る塩を表し；

R₃は水素または炭素原子数1 - 4個の低級アルキルであり、YはCまたはNを表し；

R₄は水素または炭素原子数1 - 4個の低級アルキルであり、YはCを表す。ただし、YがNであるとき、R₄は存在せず、またYがO、S、CHOH、CO、SOまたはSO₂であるとき、R₃またはR₄のいずれも存在しない。；

R'およびR''は水素、炭素原子数1 - 4個の低級アルキルまたはアシル、OH、炭素原子数1 - 4個のアルコキシ、チオールまたはチオエーテル、またはアミノを表し；

あるいはR'およびR''は一緒になってオキソ(ケト)、メタノ、チオケト、HO - N =、NC - N =、(R₇R₈)N - N =、エポキシ、シクロプロピルまたはシクロアルキル基を形成し、ここにエポキシ、シクロプロピルおよびシクロアルキル基は炭素原子数1 - 4個の低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい。；

R'''およびR''''は水素、ハロゲン、炭素原子数1 - 4個の低級アルキルまたはアシルを表す；

またはR'''およびR''''は一緒になって炭素原子数3 - 10個のシクロアルキル基を形成し、ここに該シクロアルキル基は炭素原子数1 - 4個の低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい；

R₅は水素、炭素原子数1 - 4個の低級アルキル、ハロゲン、ニトロ、OR₇、SR₇、NR₇R₈、または(CF)_nCF₃を表す。ただし、R₆、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃の全てが共に水素でありZ、Z'、Z''、Z'''、またはZ''''が全部炭素であるとき、R₅は水素ではあり得ない；

R₆、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃はそれぞれ独立して水素、炭素原子数1 - 4個の低級アルキル、ハロゲン、ニトロ、OR₇、SR₇、NR₇R₈または(CF)_nCF₃を表し、それが結合しているZ、Z'、Z''、Z'''、またはZ''''がCである場合のみ存在し、あるいはそれが結合しているZ'、Z''、Z'''、またはZ''''がNであり、R₆、R₁₀、R₁₁、R₁₂またはR₁₃のいずれか1つがXである場合、それぞれ独立して水素または炭素原子数1 - 4個の低級アルキルを表し；

R₇は水素または炭素原子数1 - 6個の低級アルキルを表し；

R₈は水素または炭素原子数1 - 6個の低級アルキルを表し；

R₁₄は水素、炭素原子数1 - 4個の低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、炭素原子数1 - 4個のアシル、ハロゲン、チオールまたはチオケトンを表し；

XはCOOH、テトラゾール、PO₃H、SO₃H、CHO、CH₂OH、CONH₂、COSH、COOR₉、COSR₉、CONHR₉、またはCOOWを表す。ここにR₉は炭素原子数1 - 4個の低級アルキル、フェニル、芳香族アルキルまたはq-ヒドロキシフェニル、q-プロモフェニル、q-クロロフェニル、q-フルオロフェニル、またはq-ヨードフェニルを表し、ここにqは2 - 4、Wは製剤的に許容される塩であり、Xは環上の任意のCまたはNと結合してよい。；

Z、Z'、Z''、Z'''およびZ''''はそれぞれ独立してC、S、O、Nまたは製剤的に許容される塩を表す。ただし、別のZと2重結合で結合しているかOまたはSである他のZと結合しているとき、それはOまたはSではなく、他のNであるZと1重結合で結合しているとき、それはNではない；

nは0 - 3；そして

第2および第7の構造式における点線は2重結合であってもよいことを表す。]

本明細書に用いられる製剤的に許容される塩には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、弗化水素酸、硫酸、クエン酸、マレイン酸、酢酸、乳酸、ニコチン酸、琥珀酸、蔞酸、リン酸、マロン酸、サリチル酸、フェニル酢酸、ステアリン酸、ピリジン、アンモニウム、ピペラジン、ジエチルアミン、ニコチンアミド、ギ酸、尿素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、リチウム、桂皮酸、メチルアミノ、メタンスルホン酸、ピクリン酸、酒石酸、トリエチルアミノ、ジメチルアミノ、およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの塩が含まれるがこれらに限定されない。その他の製剤的に許容される

10

20

30

40

50

塩は当業者に既知である。

本発明の代表的な化合物には以下のものが含まれる。

4-[3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル)]安息香酸として知られており、「3-メチル-TTNCB」と命名される、p[3,5,5,8,8-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル-(2-カルボニル)]安息香酸；

4-[(3-イソプロピル-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸として知られており、“3-IPR-TTNCB”または化合物37と命名される、p[5,5,8,8-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-イソプロピル-2-ナフチル-(2-カルボニル)]安息香酸；

4-[1-(3-イソプロピル-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸として知られており、“3-IPR-TTNEB”または化合物42と命名される、p[5,5,8,8-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-イソプロピル-2-ナフチル-(2-メタノ)]安息香酸；

4-[1-(3-エチル-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸として知られており、“3-エチル-TTNEB”または化合物45と命名される、p[5,5,8,8-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-エチル-2-ナフチル-(2-メタノ)]安息香酸；

4-[1-(3-プロモ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸として知られており、“3-プロモ-TTNEB”または化合物46と命名される、p[5,5,8,8-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-プロモ-2-ナフチル-(2-メタノ)]安息香酸；

4-[1-(3-クロロ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸として知られており、“3-クロロ-TTNEB”または化合物43と命名される、p[5,5,8,8-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-クロロ-2-ナフチル-(2-メタノ)]安息香酸；

4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸として知られており、“3-メチル-TTNEB”と命名される、p[3,5,5,8,8-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル-(2-メタノ)]安息香酸；

4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)ヒドロキシメチル]安息香酸として知られており、“3-メチル-TTNHMB”と命名される、p[3,5,5,8,8-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル-(2-ヒドロキシメチル)]安息香酸；

4-[(3-プロモ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸として知られており、“3-プロモ-TTNCB”または化合物41と命名される、p[5,5,8,8-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-プロモ-2-ナフチル-(2-カルボニル)]安息香酸；

4-[(3-クロロ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸として知られており、“3-クロロ-TTNCB”または化合物38と命名される、p[5,5,8,8-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-クロロ-2-ナフチル-(2-カルボニル)]安息香酸；

4-[(3-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸として知られており、“3-ヒドロキシ-TTNCB”または化合物39と命名される、p[5,5,8,8-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ナフチル-(2-カルボニル)]安息香酸；

4-[(3-エチル-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸として知られており、“3-エチル-TTNCB”または化合物40と命名される、p[5,5,8,8-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-エチル-2-ナフチル-(2-カルボニル)]安息香酸；

4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)チオケト]安息香酸として知られており、“チオケトン”と命名される、p[3,5,5,8,8-ペンタメチル-1,2

,3,4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル - (2 - チオケト)]安息香酸 ;

4 - [(3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)カルボニル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミドとして知られており、“3 - メチル - T T N C H B P”と命名される、p[3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル - (2 - カルボニル)] - N - (4 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド ;

4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミドとして知られており、“3 - メチル - T T N E H B P”または化合物63と命名される、p[3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル - (2 - メタノ)] - N - (4 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド ;

“T P N E P”または化合物58と命名される、2 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ピリジン - 5 - カルボキシ酸 ; 10

“T P N E P E”または化合物E t - 58と命名される、エチル2 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ピリジン - 5 - カルボキシレート ;

“T T N E P”または化合物56と命名される、2 - [1 - (5,5,8,8 - テトラメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ピリジン - 5 - 安息香酸 ;

“T P N E B”または化合物47と命名される、4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エポキシ]安息香酸 ;

“T P N C B”または化合物48と命名される、4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)シクロプロピル]安息香酸 ; 20

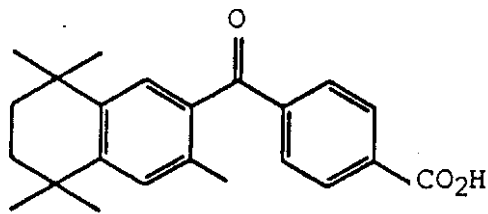
“3 - メチル - T T N E B T”または化合物55と命名される、4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ベンゼンテトラゾール ;

“T P N E P C”または化合物60と命名される、5 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ピリジン - 2 - カルボン酸 ;

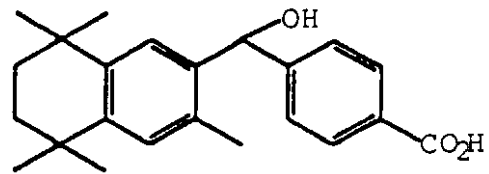
“T P N C P”または化合物62と命名される、2 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)シクロプロピル]ピリジン - 5 - カルボン酸 ;

化合物Me - 62と命名される、メチル2 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)シクロプロピル]ピリジン - 5 - カルボキシレート。

そのような化合物の代表的な構造式は以下の通りである。

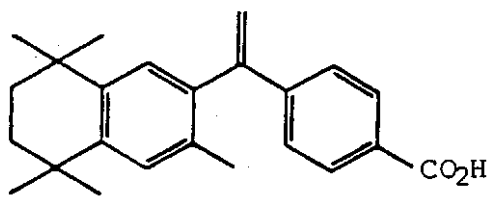


3-メチル-TTNCB

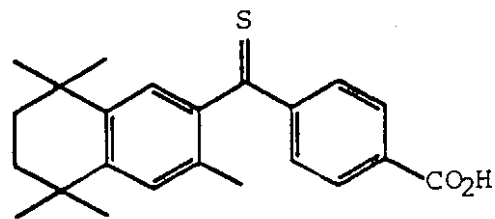


3-メチル-TTNHMB

10

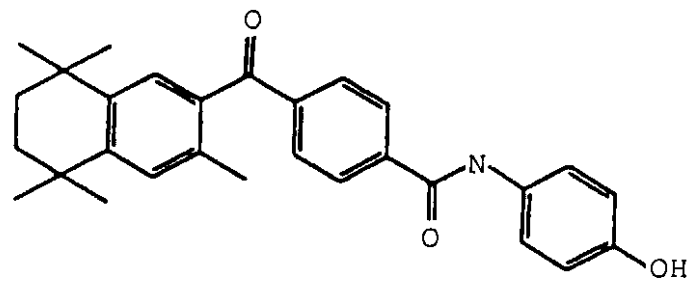


3-メチル-TTNEB



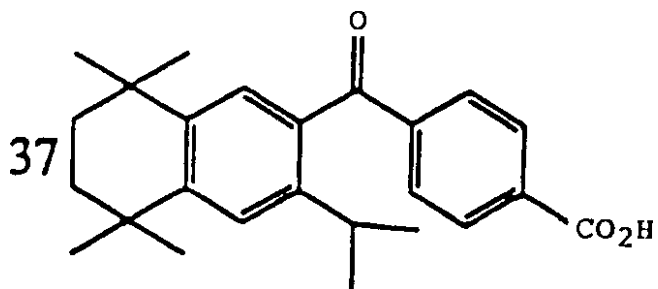
チオケトン

20



3-メチル-TTNCHBP

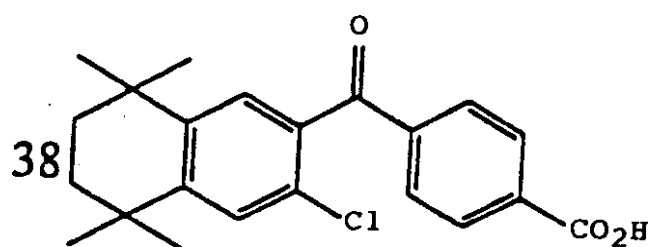
30



化合物37

4 - [(3-イソプロピル-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸(3-IPR-TTNCB)

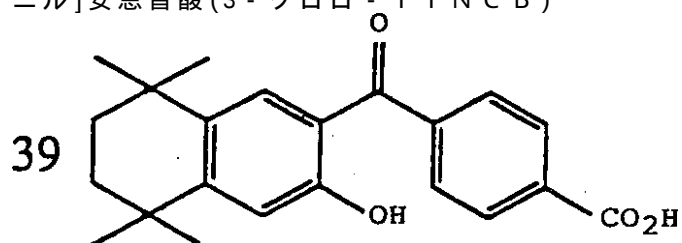
40



化合物38

4 - [(3 - クロロ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)カルボ
ニル]安息香酸(3 - クロロ - T T N C B)

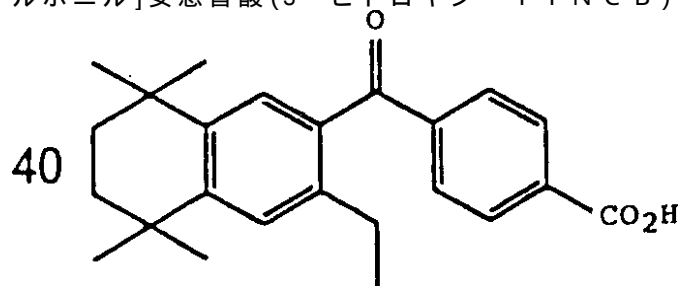
10



化合物39

4 - [(3 - ヒドロキシ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)カル
ボニル]安息香酸(3 - ヒドロキシ - T T N C B)

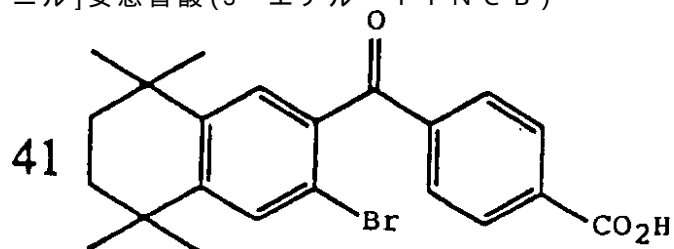
20



化合物40

4 - [(3 - エチル - 5,5,8,8 - テトラメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)カルボ
ニル]安息香酸(3 - エチル - T T N C B)

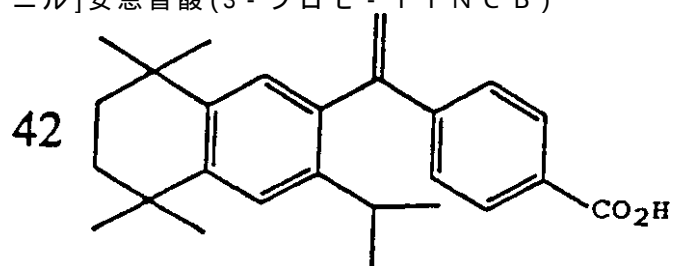
30



化合物41

4 - [(3 - ブロモ - 5,5,8,8 - テトラメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)カルボ
ニル]安息香酸(3 - ブロモ - T T N C B)

40



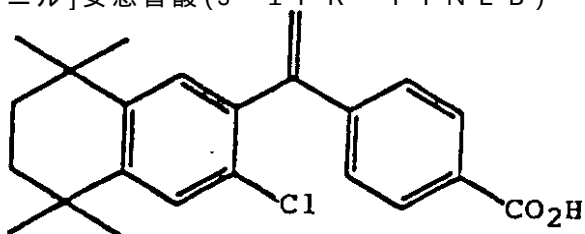
化合物42

4 - [1 - (3 - イソプロピル - 5,5,8,8 - テトラメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル

50

ル)エテニル]安息香酸(3-IPR-TTNEB)

43

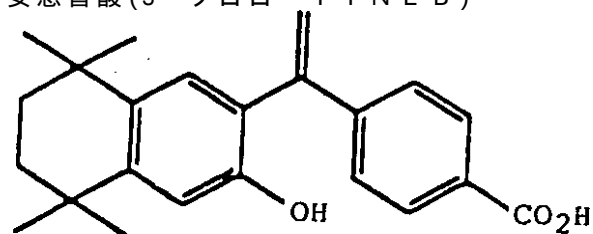


化合物43

4-[1-(3-クロロ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸(3-クロロ-TTNEB)

10

44

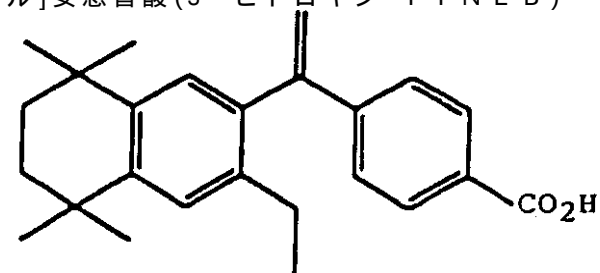


化合物44

4-[1-(3-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸(3-ヒドロキシ-TTNEB)

20

45

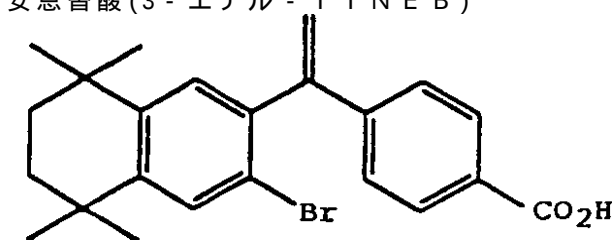


化合物45

4-[1-(3-エチル-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸(3-エチル-TTNEB)

30

46

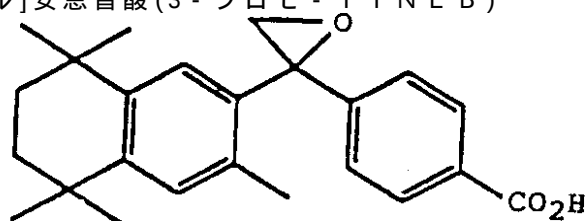


化合物46

4-[1-(3-ブロモ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エテニル]安息香酸(3-ブロモ-TTNEB)

40

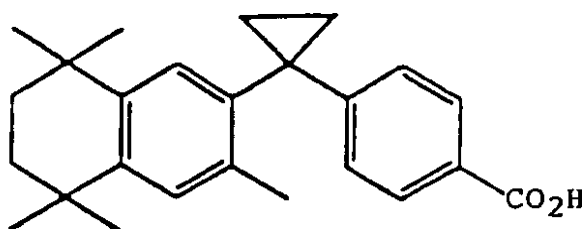
47



化合物47

4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エポキシ]安息香酸(TPNEB)

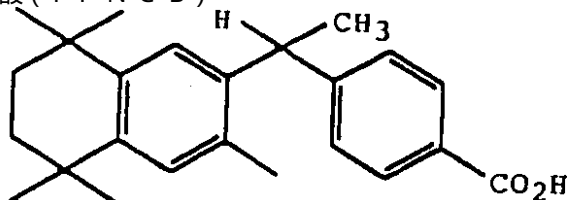
48



化合物48

4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)シクロプロピル]安息香酸(T P N C B)

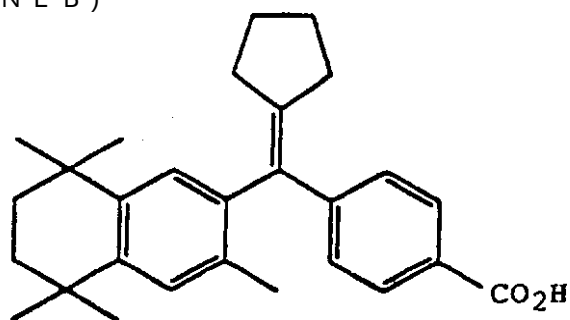
49



化合物49

4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エチル]安息香酸(T P N E B)

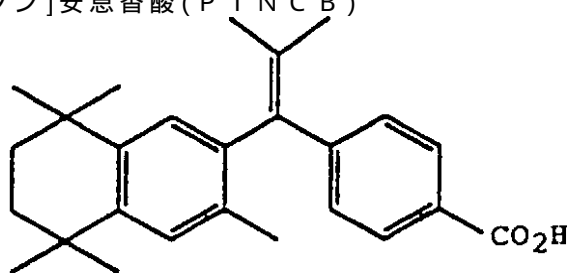
50



化合物50

4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)メチリジンシクロペンタン]安息香酸(P T N C B)

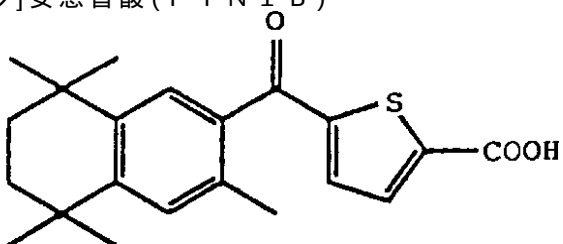
51



化合物51

4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 2 - メチルプロパニル]安息香酸(P T N I B)

52



化合物52

2 - [(3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 2 - カルボキシル]チオフェン - 5 - カルボン酸(T T N C T C)

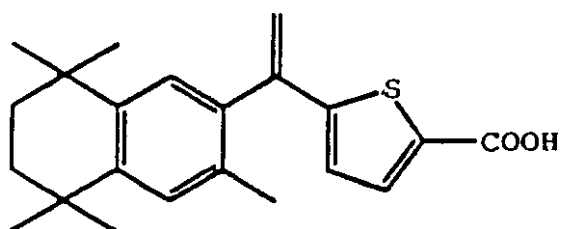
10

20

30

40

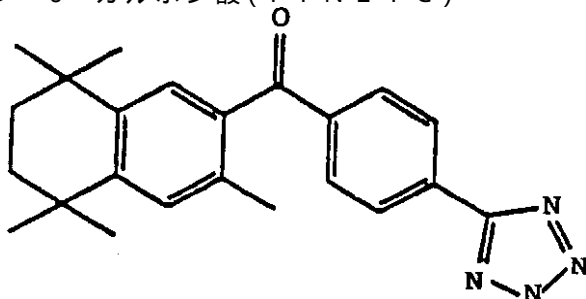
53



化合物 53

2 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エチニル]チ
 オフェン - 5 - カルボン酸 (T T N E T C)

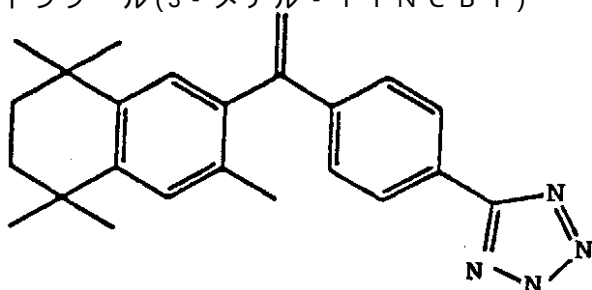
54



化合物 54

4 - [(3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)カルボニル]ベン
 ゼンテトラゾール (3 - メチル - T T N C B T)

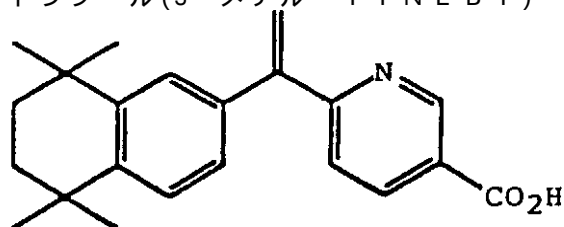
55



化合物 55

4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ベ
 ンゼンテトラゾール (3 - メチル - T T N E B T)

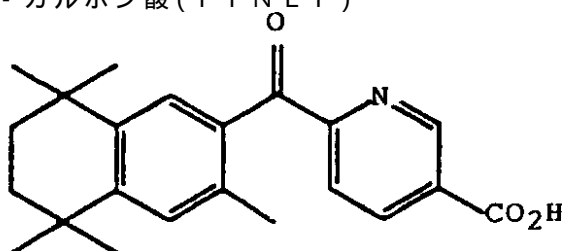
56



化合物 56

2 - [1 - (5,5,8,8 - テトラメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ピリ
 ジン - 5 - カルボン酸 (T T N E P)

57



化合物 57

2 - [3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)カルボキシル]ピ
 リジン - 5 - カルボン酸

10

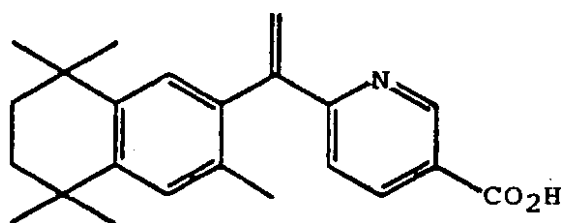
20

30

40

50

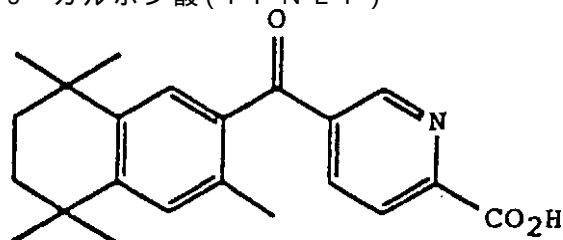
58



化合物58

2 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ピ
リジン - 5 - カルボン酸 (TPNEP)

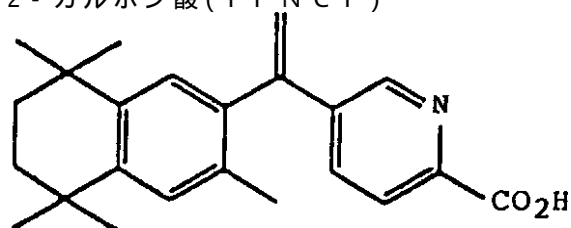
59



化合物59

5 - [(3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)カルボキシル]ピ
リジン - 2 - カルボン酸 (TPNCP)

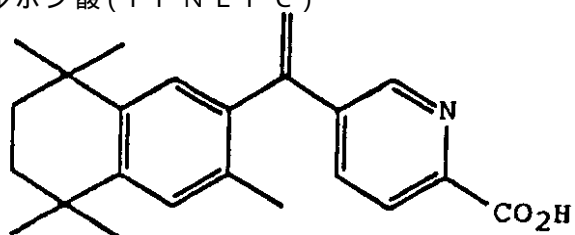
60



化合物60

5 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ピ
リジン - 2 - カルボン酸 (TPNEPC)

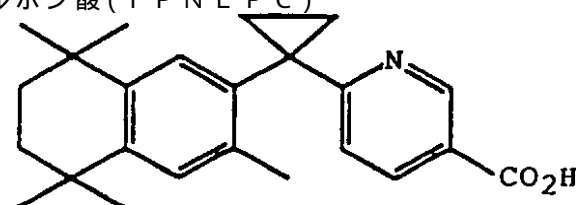
61



化合物61

5 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル]ピ
リジン - 2 - カルボン酸 (TPNEPC)

62



化合物62

2 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)シクロプロ
ピル]ピリジン - 5 - カルボン酸 (TPNCP)

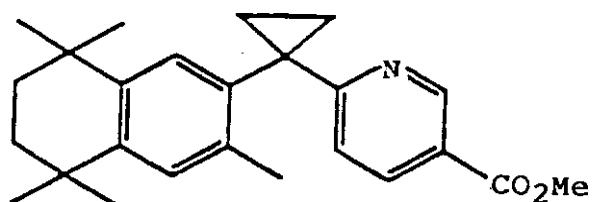
10

20

30

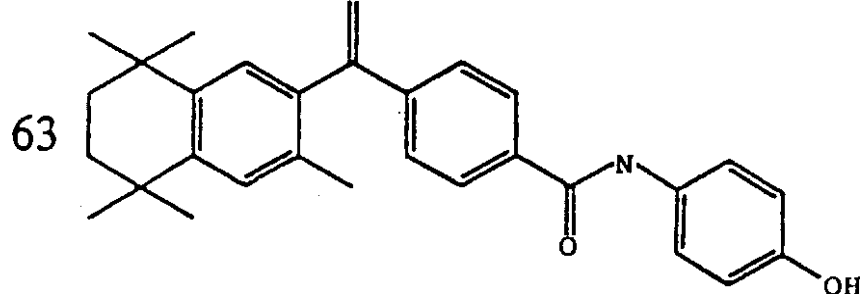
40

Me-62



化合物 Me - 62

メチル2 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)シクロ
プロピル]ピリジン - 5 - カルボキシレート

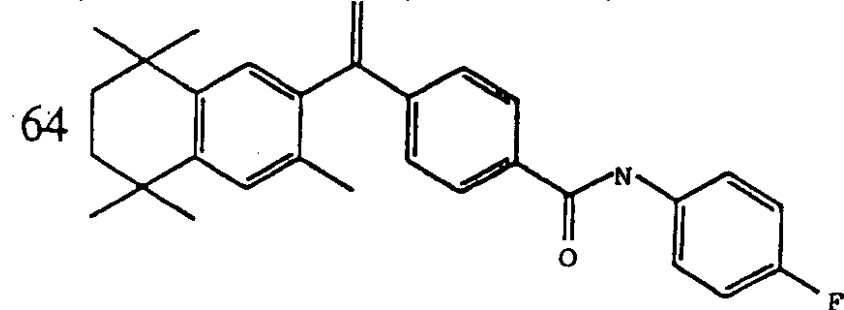


10

化合物 63

4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル] -
N - (4 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド (3 - メチル - TTNEHBP)

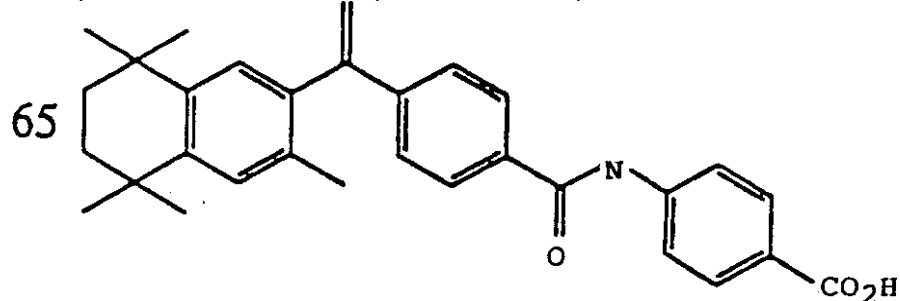
20



化合物 64

4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル] -
N - (4 - フルオロフェニル)ベンズアミド (3 - Me - TTNEFBP)

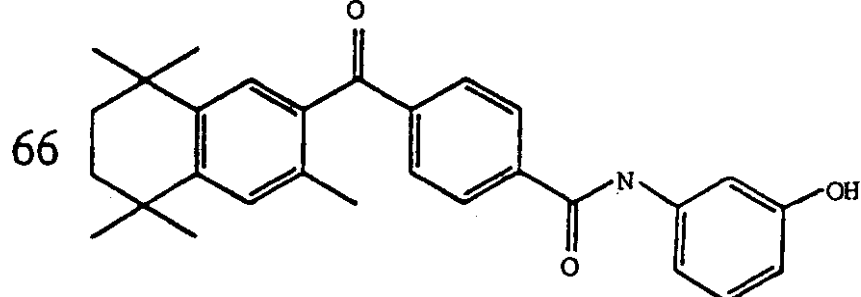
30



化合物 65

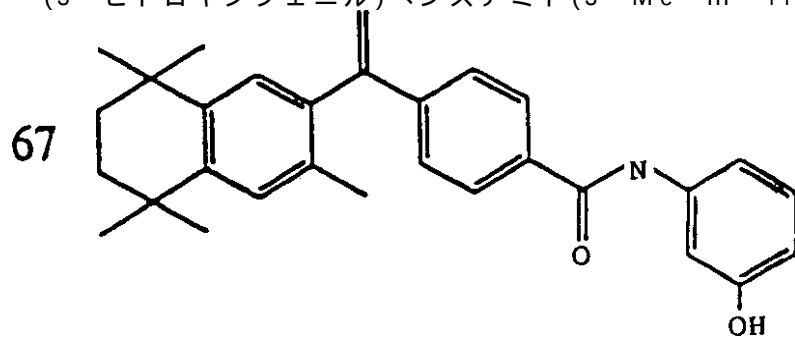
4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル] -
N - (4 - カルボキシフェニル)ベンズアミド (3 - Me - TTNECBP)

40



50

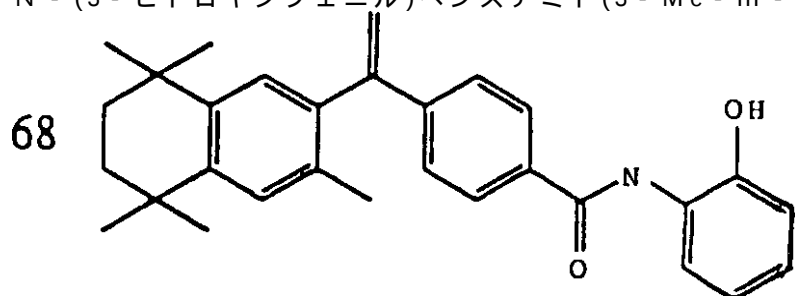
4 - [(3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)カルボニル] - N - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド (3 - Me - m - TTNCHBP)



10

化合物 67

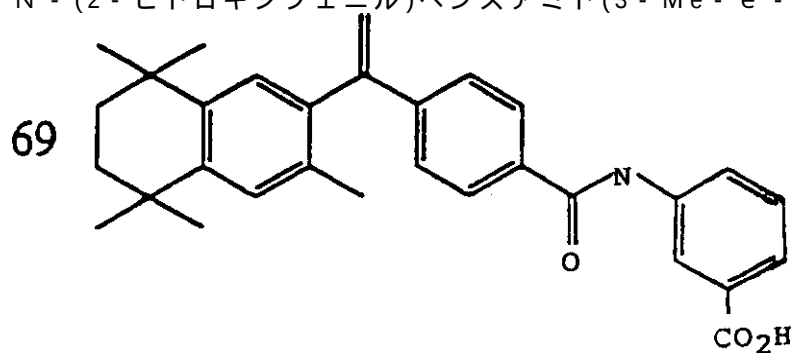
4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル] - N - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド (3 - Me - m - TTNEHBP)



20

化合物 68

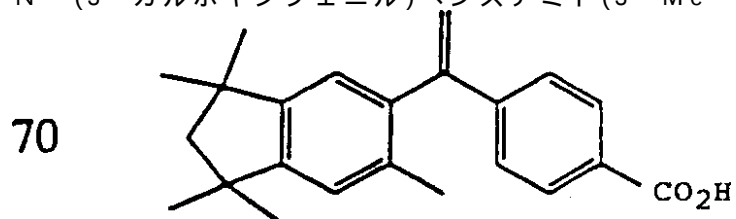
4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル] - N - (2 - ヒドロキシフェニル)ベンズアミド (3 - Me - e - TTNCHBP)



30

化合物 69

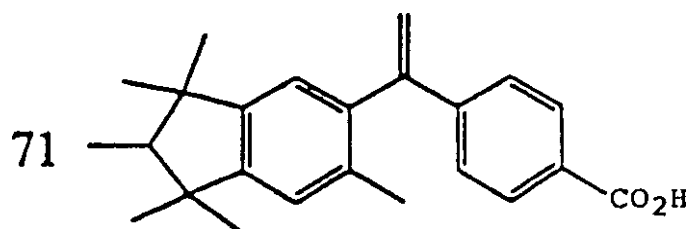
4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)エテニル] - N - (3 - カルボキシフェニル)ベンズアミド (3 - Me - m - TTNECBP)



40

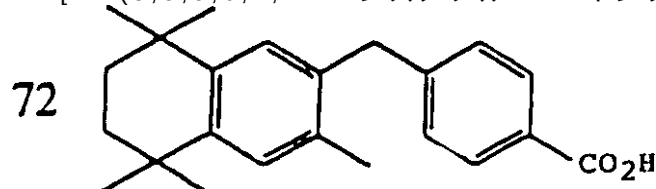
化合物 70

4 - [1 - (3,5,5,7,7 - ペンタメチル - 2 - インデニル)エテニル]安息香酸



化合物71

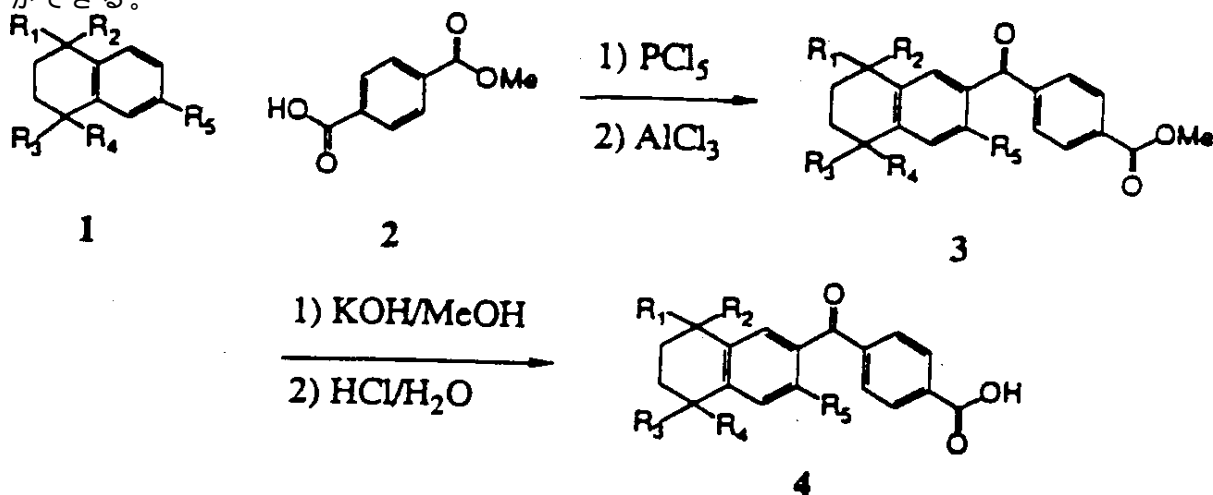
4 - [1 - (3,5,5,6,7,7 - ベンズメチル - 2 - インデニル)エテニル]安息香酸



化合物72

4 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)メチル]安息香酸

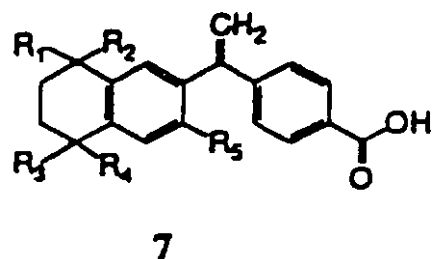
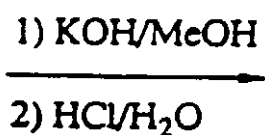
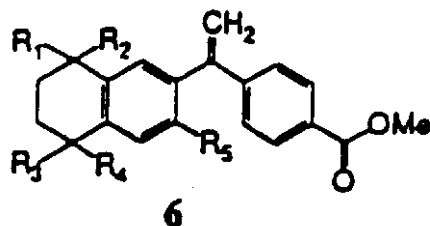
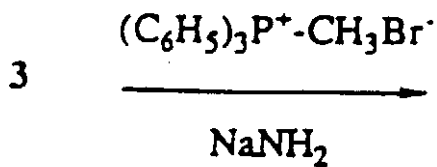
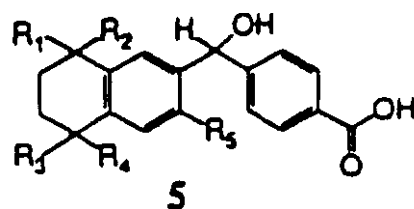
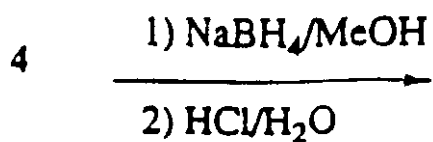
加えて、チオフェン、フラニル、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、タジアゾールおよびピロール基はフェニル基の類似体として機能し、上記二環式ベンジル誘導体のフェニル基と置換し得る。本発明の代表的な誘導体は以下に例示する反応式に従って調製することができる。



式 1 における R_5 が低級アルキルである化合物は、米国特許第 2,897,237 号の方法で調製することができる。 R_5 がハロゲン、OH、アミノまたはチオである場合、適当な置換ベンゼンと 2,5 - ジクロロ - 2,5 - ジメチルヘキサンとをアルミニウムトリクロライドの存在下、標準的なフリーデルクラフツの反応条件下で結合させることにより、生成物を得る。

化合物 1 とモノメチルテレフタレート 2 との縮合は、室温で、 CH_2Cl_2 中で化合物 1 および 2 に PCl_5 を加えた後、 $AlCl_3$ を加えることにより行う。

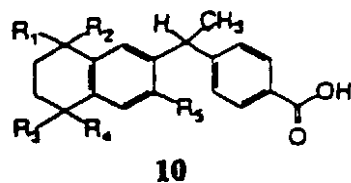
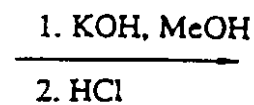
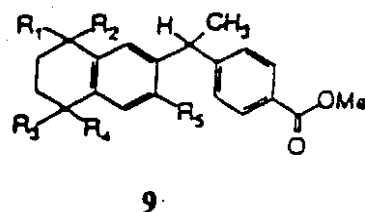
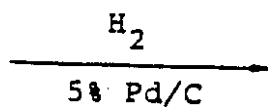
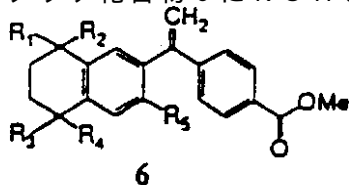
得られたメチルエステル 3 を水性 KOH - MeOH 中で還流して加水分解した後、酸性にすることによりカルボン酸 4 を得る。



ケトン 4 を NaBH_4 で処理することによりアルコール 5 を得た。

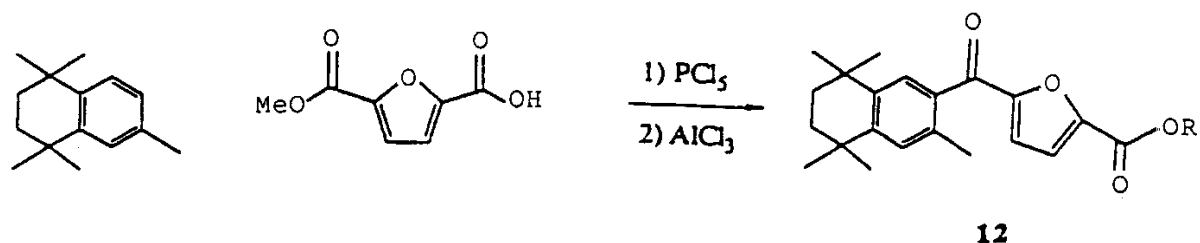
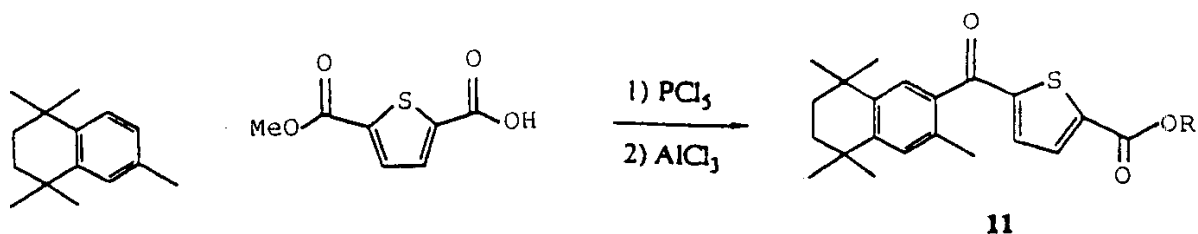
メチルエステル 3 を THF 中、メチルトリホスホニウムブロマイド - ナトリウムアミドで処理することにより、メタノ化合物 6 を得た。

メタノ化合物 6 に KOH を加え、次いで酸性にすることによりカルボン酸 7 を得た。



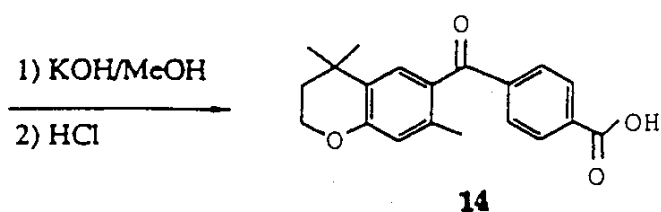
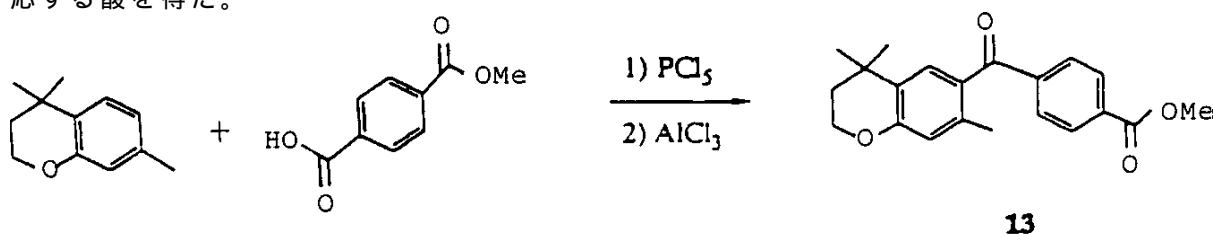
メチルエステル 6 を、酢酸エチル中、水素ガスと 5 % パラジウム / 炭素により処理することにより、水素添加された化合物 9 を得た。

化合物 9 を、還元させた MeOH 中、KOH 水溶液で処理し、次いで酸性にすることにより、カルボン酸 10 を得た。

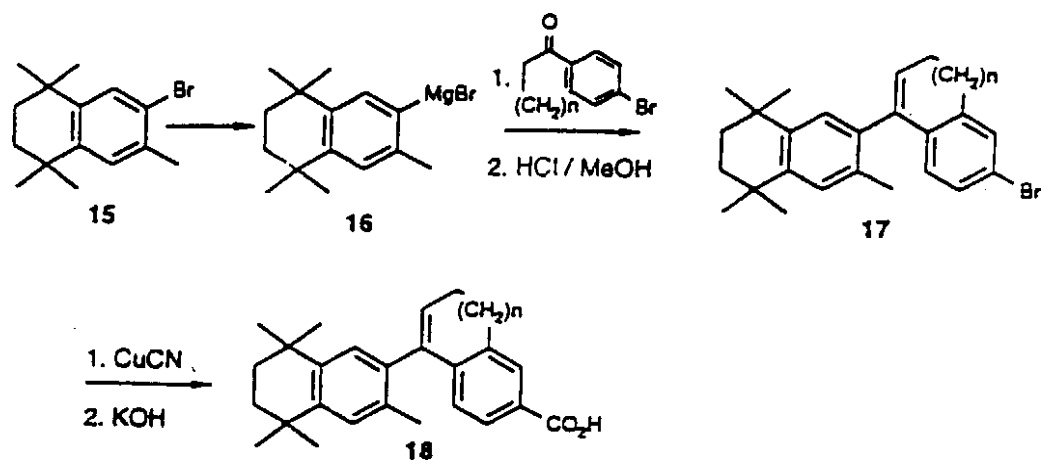


R = Me or H

化合物 1 とチオフエン 2, 5 - モノメチルニカルボン酸またはフラニル 2, 5 - モノメチルニカルボン酸との縮合を、室温で CH_2Cl_2 中の PCl_5 を加え、次いで AlCl_3 を加えることにより行い、エステル 11 または 12 を得、これらを KOH で加水分解した後、対応する酸を得た。

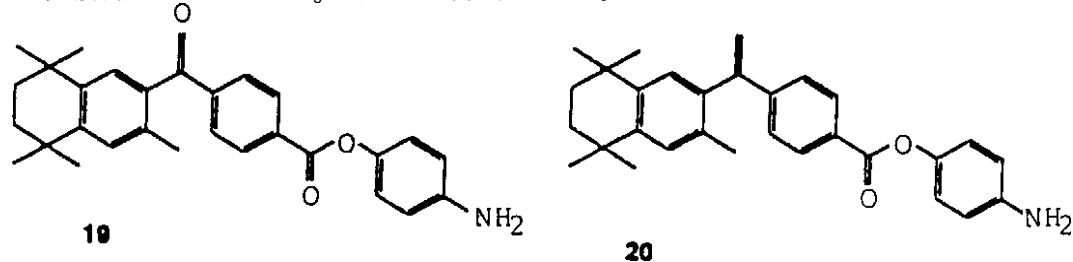


化合物型 13 および 14 の 4, 4 - ジメチルクロマンおよび 4, 4 - ジメチル - 7 - アルキルクロマン化合物、並びに 4, 4 - ジメチルチオクロマン、4, 4 - ジメチル - 7 - アルキルチオクロマン、4, 4 - ジメチル 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンおよび 4, 4 - ジメチル - 7 - アルキル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン類似体は、化合物 3 と同様の方法で合成された。即ち、適当なジメチルクロマン、ジメチルチオクロマンまたはジメチルテトラヒドロキノリンと、モノ - メチルテレフタレート酸クロリドとを AlCl_3 または SnCl_4 の存在下、フリーデルクラフツの条件下で結合させ、次いで、塩基性加水分解および酸性化を行い、対応するカルボン酸を得る。テトラヒドロキノリン類似体の合成のためには、モノメチルテレフタール酸クロライドとのフリーデル - クラフツカップリングの前に、アミンをアシル化することが必要であった。適当なジメチルクロマン、ジメチルチオクロマンおよびテトラヒドロキノリンの合成は、米国特許第 5,053,523 号および第 5,023,341 号、並びに欧州特許公開第 0284288 号を参照されたい。



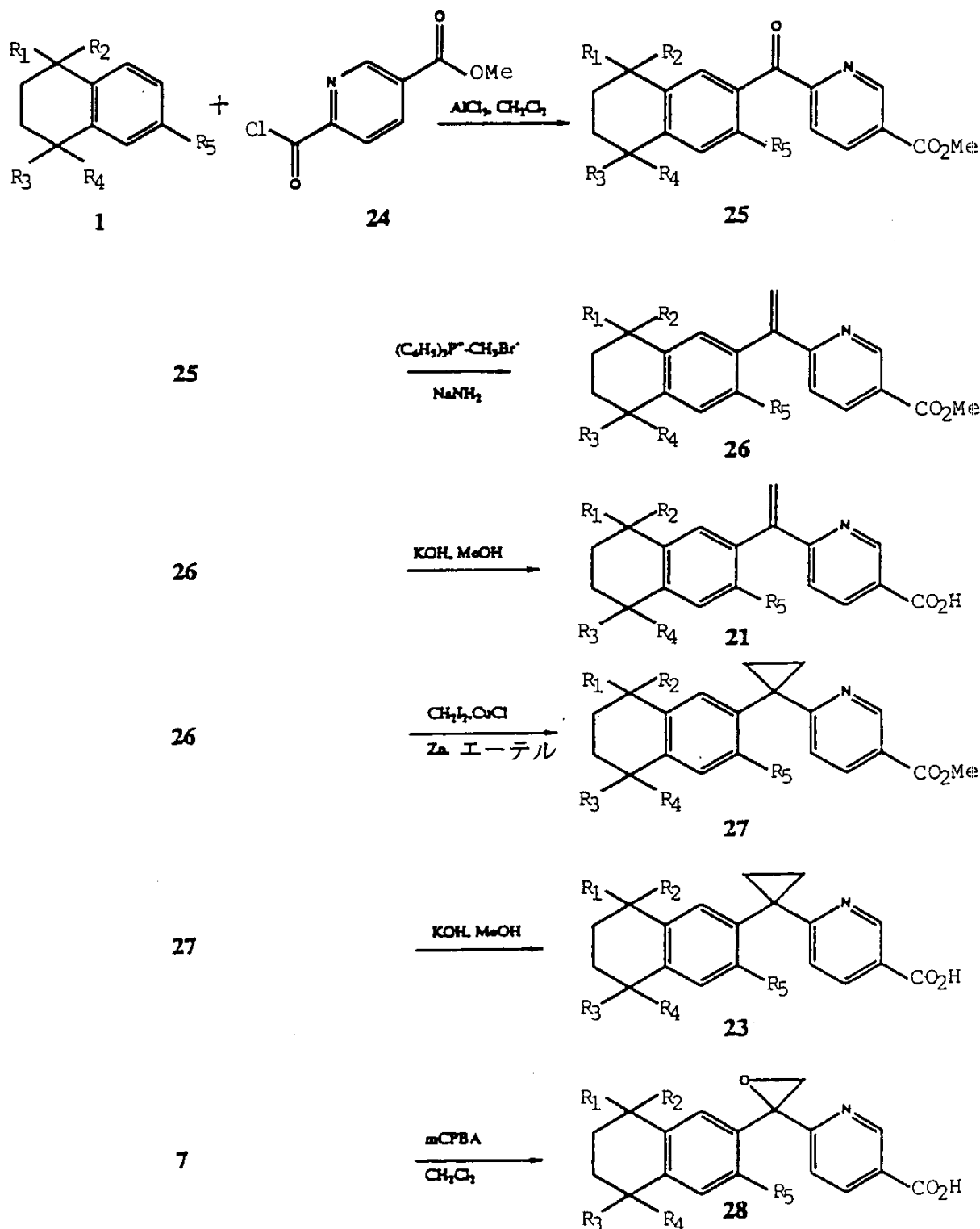
10

化合物 18 型の化合物は、グリチャール試薬 16 をプロモテトラロン、プロモインダンまたは他の二環式ケトン誘導体に求核付加することにより合成できる。得られたアルコールをメタノール性 HCl で処理すると中間体 17 が得られる。臭素をキノリン中で CuCN で置換するとニトリルが得られ、これを還流 KOH 中で加水分解し、酸 18 を得る。臭素化合物 15 は、2,5 - ジクロロ - 2,5 - ジメチルヘキサンおよび 2 - プロモトルエンから、触媒量の AlCl_3 を用いて合成された。



20

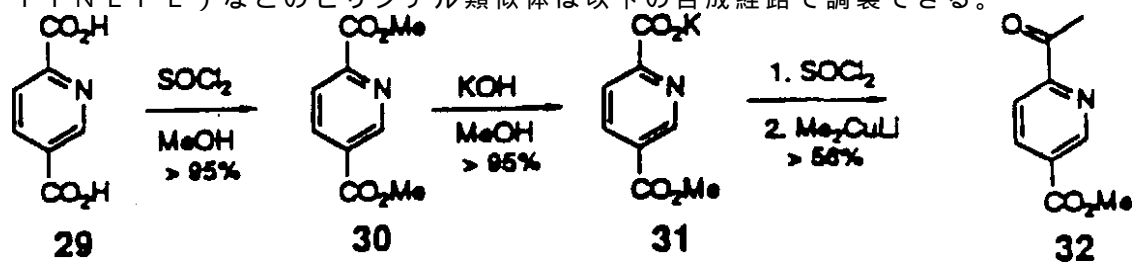
化合物 3 - メチル - TTNCB および 3 - メチル - TTNEB を DCC 、 p - アミノフェノールおよび DMAP で処理すると、アミノエステル 19 および 20 が得られた。

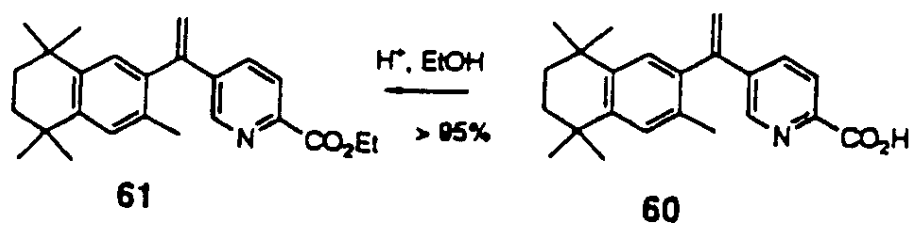
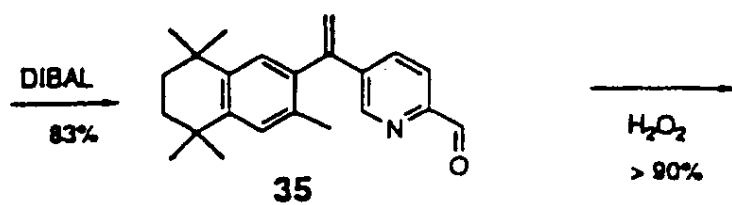
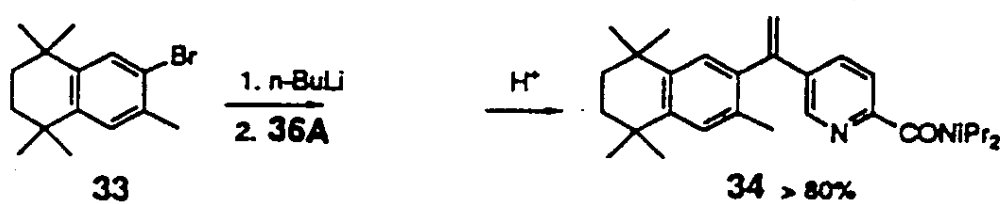
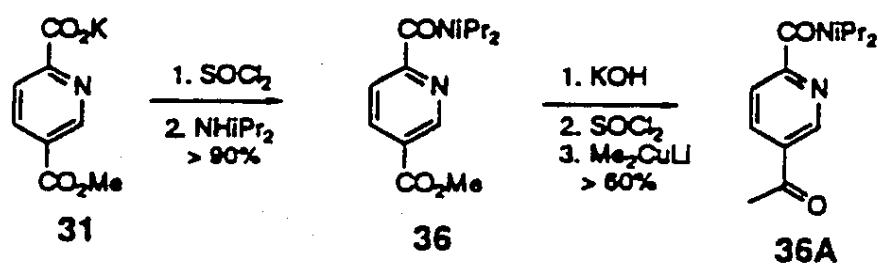
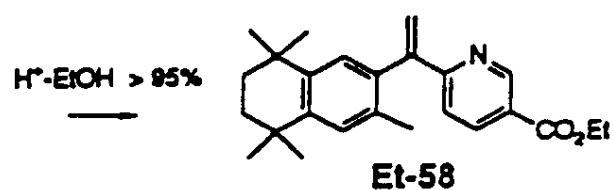
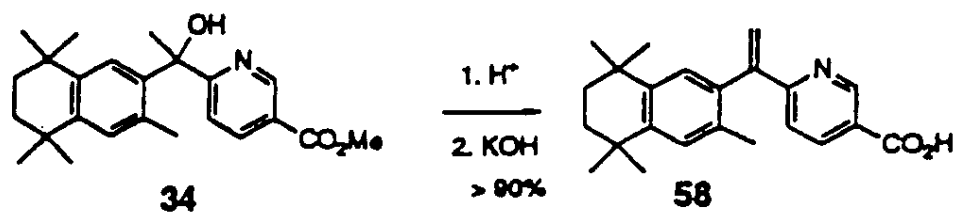
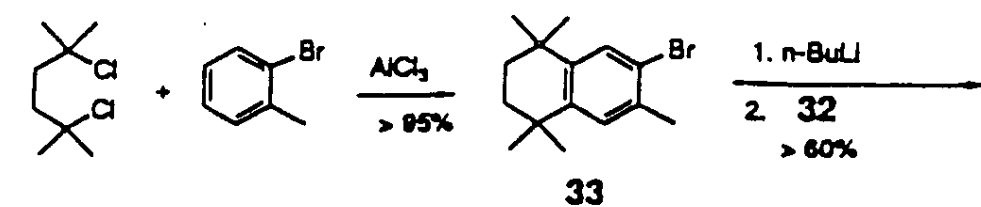


代表的なピリジナル (pyridinal) 誘導体 (化合物 21、23、26 および 27) は上記の例示合成反応式に従って調製できる。化合物 21 の合成法は化合物 7 に関して記載した上記方法と同様である。ペンタメチルテトラヒドロナフタレン 1、ピリジナル酸クロライド 24 および AlCl_3 を CH_2Cl_2 中で攪拌し、ケトン 25 を得た。ケトン 25 を THF 中、メチルトリホスホニウムブロマイド - ナトリウムアミドで処理することにより、エテニル化合物 26 を得た。化合物 26 を加水分解 (KOH 、 MeOH) した後、酸性化し、酸 21 を得た。シクロプロピル類似体 23 はエテニル化合物 26 を還流エーテル中、 CH_2I_2 、亜鉛末、 CuCl で処理することにより合成された (Simmons-Smith 反応)。得られたシクロプロピルエステル 27 の加水分解は、メタノール性 KOH 処理で行い、次いで酸性化することにより化合物 23 を得た。 $\text{R}_1 - \text{R}_2$ がメチルの場合、例えば、化合物 62 (TPNCP) は、以下の実施例 33 のごとくにして得られる。

TPNCB (化合物 48) のような他のシクロプロピル誘導体は類似体 23 について記載した方法と同様にして調製できる。オレフィン 6 を上記の Simmons-Smith 試薬で処理した後、メタノール性 KOH で加水分解し、酸性化 (HCl) し、所望のシクロプロピル誘導体を得る。TPNEB (化合物 47) のようなエポキシ誘導体は、化合物 7 を、 CH_2CI_2 中、室温で数時間、*m*-クロロ過安息香酸で処理することにより合成できる。

別法として、化合物 58 (TPNEP)、化合物 60 (TPNEPC)、化合物 61 (3TTNEPE) などのピリジナル類似体は以下の合成経路で調製できる。





い。

実施例 1 化合物 3 (R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はメチル、 R' および R'' はオキソ、そしてXはCOOMe)の製造

CH₂Cl₂ 200 ml中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン7 mg (34.7 mmol)とモノメチルテレフタレート6 g (33.3 mmol)にPCl₅ 8 g (38.8 mmol)を加えた。反応混合物を激しく沸騰させると、10分以内に清澄になった。さらに1時間撹拌した後、AlCl₃ 6 g (43.5 mmol)を1 g ずつ、15分間かけて加え、反応混合物を一夜撹拌した。混合物を20%水性HCl 300 mlに注加し、5% EtOAc-ヘキサンで抽出し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、MeOHから結晶化し、メチルエステル3を約6 g (16.5 mmol)得た。

10

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.20(s, 2(CH₃)), 1.35(s, 2(CH₃)), 1.75(s, 2(CH₂)), 2.31(s, CH₃), 3.93(s, COOCH₃), 7.21(s, Ar-CH), 7.23(s, Ar-CH), 7.85(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.18(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 2 化合物 4 (R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はメチル、 R' および R'' はオキソ、そしてXはCOOH (3-メチル-TTNCB))の製造

MeOH 100 ml中に懸濁したメチルエステル3 (6 g, 16.5 mmol)に5 Nの水性水酸化カリウム50 mlを加えた。その混合物を1時間加熱還流し、冷却し、酸性化し(20%水性HCl)、そしてEtOAcで有機物を抽出した。乾燥(MgSO₄)後、生成物を濃縮し、EtOAc-ヘキサン(1:4)から沈澱させ、酸4を約5 g (14.3 mmol)得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.20(s, 2(CH₃)), 1.35(s, 2(CH₃)), 1.75(s, 2(CH₂)), 2.31(s, CH₃), 7.21(s, Ar-CH), 7.23(s, Ar-CH), 7.91(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.21(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

20

実施例 3 化合物 5 (R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はメチル、 R' はH、 R'' はOH、そしてXはCOOH (3-メチル-TTNHMB))の製造

ケトン4 (1 g, 2.86 mmol)を含むTHF-MeOH (1:1)溶液にNaBH₄ 100 mgを加えた。その混合物を10分間で50℃に加熱し、冷却し、酸性化し(20%水性HCl)、そしてEtOAcで有機物を抽出した。乾燥(MgSO₄)後、生成物を濃縮し、EtOAc-ヘキサン(1:3)から沈澱させ、アルコール5を550 mg (1.56 mmol)得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.20(s, CH₃), 1.22(s, (CH₃)), 1.22(s, 2(CH₃)), 1.65(s, 2(CH₂)), 2.21(s, CH₃), 6.00(s, -CHOH-), 7.09(s, Ar-CH), 7.41(s, Ar-CH), 7.53(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.01(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

30

実施例 4 化合物 6 (R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はメチル、 R' および R'' はメタノ、そしてXはCOOMe)の製造

乾燥THF 25 ml中の1 g (2.7 mmol)のメチルエステル3にメチルトリホスホニウムブロミドナトリウムアミド1.2 g (3.08 mmol)を加えた。その溶液を3時間またはTLCにより反応が完了するまでRTで撹拌した(20% EtOAc-ヘキサン)。水を加え、有機物をEtOAcで抽出し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、SiO₂クロマトグラフィー(5% EtOAc-ヘキサン)により精製し、次いでMeOHから結晶化させ、メタノ化合物6を700 mg (1.93 mmol)得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.22(s, 2(CH₃)), 1.30(s, 2(CH₃)), 1.72(s, 2(CH₂)), 1.95(s, CH₃), 3.85(s, COOCH₃), 5.29(s, =CH), 5.92(s, =CH), 7.19(s, Ar-CH), 7.20(s, Ar-CH), 7.39(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 7.96(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

40

実施例 5 化合物 7 (R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はメチル、 R' および R'' はメタノ、そしてXはCOOH (3-メチル-TTNEB))の製造

MeOH 20 ml中のメタノ化合物6 (500 mg, 1.38 mmol)に5 N水性KOH 5 mlを加え懸濁液を1時間還流した。酸性化(20%水性HCl)の後、その有機混合物を抽出(EtOAc)し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、EtOAc-ヘキサン(1:5)から固形物を再結晶して350 mg (1.0 mmol)のカルボン酸7を得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.22(s, 2(CH₃)), 1.30(s, 2(CH₃)), 1.72(s, 2(CH₂)), 1.95(s, CH₃), 5.22(s, =CH), 5.89(s, =CH), 7.19(s, Ar-CH), 7.20(s, Ar-CH), 7.39(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 7.96(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

50

z, Ar-2(CH))

実施例 6 化合物 37 (R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、 R_5 はイソプロピル、 R' および R'' はオキソ、そしてXはCOOH(3-IPR-TTNCB))の製造

実施例 1 および 2 の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-イソプロピル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換することを除いて、上記の化合物を、化合物 4 と同様の方法で製造した。MP:254。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.19(d, J=7Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21(s, 2(CH_3)), 1.33(s, 2(CH_3)), 1.70(s, 2(CH_2)), 3.12(q, J=7Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.14(s, Ar-CH), 7.37(s, Ar-CH), 7.92(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.18(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 7 化合物 38 (R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、 R_5 はクロロ、 R' および R'' はオキソ、そしてXはCOOH(3-クロロ-TTNCB))の製造

実施例 1 および 2 中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-クロロ-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換することを除いて、上記の化合物は、化合物 4 と同様の方法で製造した。MP:254。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(s, 2(CH_3)), 1.32(s, 2(CH_3)), 1.72(s, 2(CH_2)), 7.35(s, Ar-CH), 7.36(s, Ar-CH), 7.91(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.19(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 8 化合物 39 (R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、 R_5 はヒドロキシ、 R' および R'' はオキソ、そしてXはCOOH(3-ヒドロキシ-TTNCB))の製造

実施例 1 および 2 中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-ヒドロキシ-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換することを除いて、上記の化合物は、化合物 4 と同様の方法で製造した。MP:264。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17(s, 2(CH_3)), 1.31(s, 2(CH_3)), 1.68(s, 2(CH_2)), 7.02(s, Ar-CH), 7.44(s, Ar-CH), 7.77(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.27(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 11.50(s, -OH)

実施例 9 化合物 40 (R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、 R_5 はエチル、 R' および R'' はオキソ、そしてXはCOOH(3-Et-TTNCB))の製造

実施例 1 および 2 中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-エチル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換することを除いて、上記の化合物は、化合物 4 と同様の方法で製造した。MP:226。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.16(t, J=7.5Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19(s, 2(CH_3)), 1.32(s, 2(CH_3)), 1.69(s, 2(CH_2)), 2.69(q, J=7.5Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.20(s, Ar-CH), 7.25(s, Ar-CH), 7.87(brd, Ar-2(CH)), 8.20(brd, Ar-2(CH))

実施例 10 化合物 41 (R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、 R_5 はブromo、 R' および R'' はオキソ、そしてXはCOOH(3-ブromo-TTNCB))の製造

実施例 1 および 2 中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-ブromo-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンをに置換することを除いて、上記の化合物は、化合物 4 と同様の方法で製造した。MP:275。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(s, 2(CH_3)), 1.32(s, 2(CH_3)), 1.71(s, 2(CH_2)), 7.30(s, Ar-CH), 7.54(s, Ar-CH), 7.90(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.18(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 11 化合物 42 (R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、 R_5 はイソプロピル、 R' および R'' はメタノ、そしてXはCOOH(3-IPR-TTNEB))の製造

実施例 1、2、4 および 5 中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-イソプロピル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換することを除いて、上記の化合物は、化合物 7 と同様の方法で製造した。MP:252。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.05(d, J=7Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.27(s, 2(CH_3)), 1.32(s, 2(CH_3)), 1.70(s, 2(CH_2)), 2.73(q, J=7Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.32(s, =CH), 5.87(s, =CH), 7.06(s, Ar-CH), 7.23(s, Ar-CH), 7.40(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.040(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 12 化合物 43 (R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はメチル、 R_5 はクロロ、 R' および R'' はメタノ、そしてXはCOOH(3-クロロ-TTNEB))の製造

実施例 1、2、4 および 5 中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-クロロ-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換す

10

20

30

40

50

ることを除いて、上記の化合物は、化合物 7 と同様の方法で製造した。MP:233 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.71(s, 2(CH₂)), 5.42(s, =CH), 5.89(s, =CH), 7.23(s, Ar-CH), 7.28(s, Ar-CH), 7.37(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.03(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 1 3 化合物 4 4 (R₁、R₂、R₃およびR₄はメチル、R₅はヒドロキシ、R'およびR''はメタノ、そしてXはCOOH(3-ヒドロキシ-TTNEB))の製造

実施例 1、2、4 および 5 中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-ヒドロキシ-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換することを除いて、上記の化合物は、化合物 7 と同様の方法で製造した。MP:216 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.21(s, 2(CH₃)), 1.30(s, 2(CH₃)), 1.68(s, 2(CH₂)), 5.54(s, =CH), 5.94(s, =CH), 6.86(s, Ar-CH), 7.00(s, Ar-CH), 7.48(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH)), 8.07(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH)) 10

実施例 1 4 化合物 4 5 (R₁、R₂、R₃およびR₄はメチル、R₅はエチル、R'およびR''はメタノ、そしてXはCOOH(3-Et-TTNEB))の製造

実施例 1、2、4 および 5 中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-エチル-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換することを除いて、上記の化合物は、化合物 7 と同様の方法で製造した。MP:236 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.99(t, J=7.6Hz, -CH₂CH₃), 1.27(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.70(s, 2(CH₂)), 2.29(q, J=7.6Hz, -CH₂CH₃), 5.34(s, =CH), 5.83(s, =CH), 7.08(s, Ar-CH), 7.12(s, Ar-CH), 7.38(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.00(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 1 5 化合物 4 6 (R₁、R₂、R₃およびR₄はメチル、R₅はブromo、R'およびR''はメタノ、そしてXはCOOH(3-ブromo-TTNEB))の製造 20

実施例 1、2、4 および 5 中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを6-ブromo-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換することを除いて、上記の化合物は、化合物 7 と同様の方法で製造した。MP:235 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.71(s, CH₃), 5.40(s, =CH), 5.90(s, =CH), 7.26(s, Ar-CH), 7.36(s, Ar-CH), 7.43(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.04(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 1 6 化合物 4 7 (R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''は一緒になってCH₂-O(エポキシド)、そしてXはCOOH(TTNEB))の製造

上記の化合物は、化合物 6 (R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル) から製造する。CH₂Cl₂ 5 ml中のオレフィン 6 (1 g、2.76 mmol)にmCPBA (600 mg、3.46 mmol) 30
)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌する。水を加え、次いでエーテルで有機物を抽出する。そのエーテル層を水、1 NのNa₂CO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮する。MeOHから結晶化し、所望のエポキシドメチルエステルを得る。そのメチルエステルを還流メタノール性KOH中で加水分解し、次いで酸性化(1 N HCl)し、粗製のエポキシド酸 4 7を得、EtOAc-hexで結晶化することにより白色粉末 600 mg (1.64 mmol)を得る(収率 59%)。MP:168 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(s, CH₃), 1.27(s, CH₃), 1.30(s, CH₃), 1.31(s, =CH₃), 1.69(s, 2(CH₂)), 2.14(s, CH₃), 3.15(d, J=5.6Hz, CH-O), 3.41(d, J=5.6Hz, CH-O), 7.09(s, Ar-CH), 7.28(d, J=8.3Hz, Ar-2(CH)), 7.32(s, Ar-CH), 8.01(d, J=8.3Hz, Ar-2(CH))

実施例 1 7 化合物 4 8 (R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''は一緒になってCH₂-CH₂(シクロプロピル)、そしてXはCOOH(TPNCB))の製造 40

上記の化合物は、化合物 6 (R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル) から製造する。還流冷却器、滴下ロートおよび磁気攪拌棒を備えた乾燥している100 ml三頸丸底フラスコに、亜鉛末 722 mg (11.65 mmol)、塩化銅(CuCl) 109 mg (1.105 mmol)、乾燥THF 7.5 mlおよびジヨードメタン 1.48 g (5.52 mmol)を加える。添加ロートに乾燥THF 5 ml中の化合物 6 (1 g、2.76 mmol)を加える。そのフラスコを80 になるまで熱し、次いで化合物 6 を滴下した。化合物 6 を完全に滴下した後、反応混合物を30時間または反応が完了するまで還流し、次いでエーテル 50 mlと飽和水性塩化アンモニウム溶液 20 mlで希釈する。有機層を10% NaOH(3 × 20 ml)、ブラインおよび乾燥無水MgSO₄で洗浄する。生成物を濃縮し、調製用TLC(2% EtOAc-ヘキサン) 50

で精製し、メチルエステル 48 を 220 mg (0.59 mmol) 得る。還流メタノール性 KOH でメチルエステルを加水分解し、次いで酸性化 (1N HCl) し、EtOAc - ヘキサンから結晶化した後、所望の化合物 48 を 150 mg (0.41 mmol) 得た (収率 15%)。MP: 244。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(s, 4(CH₃)), 1.39(s, CH₂-CH₂), 1.69(s, 2(CH₂)), 2.12(s, CH₃), 6.98(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH)), 7.06(s, Ar-CH), 7.29(s, Ar-CH), 7.91(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH))

実施例 18 化合物 49 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル、R' は H、R'' は CH₃、そして X は COOH (PTNEB)) の製造

上記の化合物は、1 g (2.87 mmol) の化合物 7 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル) から製造する。EtOAc 25 ml 中の化合物 7 (1 g, 2.87 mmol) に 10 mg の 10% Pd/C を加える。その混合物を減圧下で脱気し、次いで H₂ を加え、H₂ 下で 2 時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、生成物を EtOAc - ヘキサンで結晶化し、所望の生成物 49 を 750 mg (2.14 mmol) 得た (収率 75%)。MP: 208。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24(s, CH₃), 1.25(s, CH₃), 1.26(s, CH₃), 1.29(s, CH₃), 1.61(d, J=7.2Hz, CH₃), 1.67(s, 2(CH₂)), 2.12(s, CH₃), 4.30(q, J=7.2Hz, CH), 7.02(s, Ar-CH), 7.20(s, Ar-CH), 7.24(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH)), 7.99(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH))

実施例 19 化合物 50 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル、R' および R'' はメチリデン、シクロペンタン、そして X は COOH (PTNCB)) の製造

上記の化合物は、化合物 4 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル) から製造する。0 の THF 25 ml 中の化合物 4 (1 g, 2.87 mmol) に 1 M シクロペンテニルマグネシウムクロライド溶液 8.6 ml (8.6 mmol) を加える。30 分撹拌後、水を加え、5 N HCl で酸性化する。酸性化した混合物を 5 分間熱し、冷却し、有機生成物を EtOAc で抽出する。EtOAc 層を水とブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、粗製の生成物を得る。EtOAc - ヘキサンから結晶化し、白色粉末として化合物 50 を 340 mg (0.85 mmol) 得た (収率 30%)。MP: 201。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27(s, 4(CH₃)), 1.64(br t, CH₂), 1.68(s, 2(CH₂)), 1.70(br t, CH₂), 1.97(s, CH₃), 2.15(br t, CH₂), 2.56(br t, CH₂), 7.04(s, Ar-CH), 7.05(s, Ar-CH), 7.29(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 7.97(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 20 化合物 51 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル、R' および R'' はイソプロピリジン、そして X は COOH (PTNIB)) の製造

上記の化合物は、化合物 4 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル) から製造する。0 の THF 25 ml 中の化合物 4 (1 g, 2.87 mmol) に 1 M イソプロピルマグネシウムクロライド溶液 8.6 ml (8.6 mmol) を加える。30 分撹拌後、水を加え、5 N HCl で酸性化する。酸性化した混合物を 5 分間熱し、冷却し、有機生成物を EtOAc で抽出する。EtOAc 層を水とブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、粗製のイソプロピリジン生成物を得る。EtOAc - ヘキサンから結晶化し、白色粉末として化合物 51 を 550 mg (1.46 mmol) 得た (収率 51%)。MP: 297。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(br s, 4(CH₃)), 1.64(s, =CCH₃), 1.66(s, =CCH₃), 1.87(s, 2(CH₂)), 1.96(s, CH₃), 7.00(s, Ar-CH), 7.03(s, Ar-CH), 7.25(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 7.97(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 21 化合物 52 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル、R' および R'' はオキシ、Z は S、そして X は COOH (TTNCTC)) の製造

CH₂Cl₂ 25 ml 中の 1,1,4,4,6 - ペンタメチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン 1 g (4.9 mmol) とモノメチルチオフェンカルボン酸クロライド 1 g (4.9 mmol) に AlCl₃ 1 g (7.5 mmol) を加える。反応混合物を 15 分間加熱還流し、次いで冷却し、20% 水性 HCl を加える。生成物を EtOAc で抽出し、洗浄 (水とブライン) し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、MeOH から結晶化して精製し、メチルエステル 52 を 450 mg (1.21 mmol) 得た (収率 25%)。そのメチルエステルをメタノール性 KOH で加水分解し、次いで酸性化 (20% HCl) し、EtOAc で抽出し、洗浄 (水とブライン) し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、EtOAc - ヘキサンから結晶化して精製し、

10

20

30

40

50

化合物 5 2 を 3 7 5 mg (1 . 0 5 mmol) を得た (収率 8 7 %) 。 MP : 206 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.71(s, 2(CH₂)), 2.38(s, CH₃), 7.21(s, Ar-CH), 7.44(s, Ar-CH), 7.48(d, J=4Hz, Thio Ar-CH), 7.85(d, J=4Hz, Thio Ar-CH)

実施例 2 2 化合物 5 3 (R₁、 R₂、 R₃、 R₄ および R₅ はメチル、 R' および R'' はメタノ、 Z は S、そして X は C O O H (T T N E T C)) の製造

化合物 5 3 は、実施例 4 および 5 と同様の方法で、化合物 5 2 のメチルエステルから製造した。 MP : 200 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(s, 2(CH₃)), 1.30(s, 2(CH₃)), 1.69(s, 2(CH₂)), 2.10(s, CH₃), 5.21(s, =CH), 5.88(s, =CH), 6.76(d, J=4Hz, Thio Ar-CH), 7.23(s, Ar-CH), 7.68(d, J=4Hz, Thio Ar-CH)

実施例 2 3 化合物 5 4 (R₁、 R₂、 R₃、 R₄ および R₅ はメチル、 R' および R'' はオキソ、そして X はテトラゾール (3 - メチル - T T N C B T)) の製造

トルエン中の 5 0 0 mg (1 . 5 1 mmol) の 4 - [(3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) カルボニル] ベンゾニトリル (C H₂ C l₂ 中で、 1, 1, 4, 4, 6 - ペンタメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンと 4 - シアノ安息香酸クロライドから A l C l₃ で触媒される縮合により合成したもの) にトリメチルチンアジド 3 4 2 mg (1 . 6 6 mmol) を加える。混合物を 2 3 時間還流し、冷却して、白色沈殿として所望のテトラゾール 5 4 を 5 3 7 mg (1 . 4 4 mmol) 得た (収率 9 6 %) 。 LRMS : 374.15。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ δ : 1.19(s, 2(CH₃)), 1.32(s, 2(CH₃)), 1.70(s, 2(CH₂)), 2.25(s, CH₃), 3.19(s, N-H), 7.30(s, Ar-CH), 7.32(s, Ar-CH), 7.90(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.20(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 2 4 化合物 5 5 (R₁、 R₂、 R₃、 R₄ および R₅ はメチル、 R' および R'' はメタノ、そして X はテトラゾール (3 - メチル - T T N E B T)) の製造

トルエン中の 5 0 0 mg (1 . 5 2 mmol) の 4 - [1 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) エチニル] ベンゾニトリル (C H₂ C l₂ 中で、 1, 1, 4, 4, 6 - ペンタメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンと 4 - シアノ安息香酸クロライドから A l C l₃ を触媒として縮合させ、次いで C H₃ P P h₃ B r - N a N H₂ でケトン进行处理したもの) にトリメチルチンアジド 3 4 2 mg (1 . 6 7 mmol) を加える。混合物を 2 3 時間還流し、冷却して、白色沈殿として所望のテトラゾール 5 5 を 5 3 5 mg (1 . 4 4 mmol) 得た (収率 9 5 %) 。 LRMS : 372.25;

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ δ : 1.21(s, 2(CH₃)), 1.24(s, 2(CH₃)), 1.68(s, 2(CH₂)), 1.92(s, CH₃), 2.55(s, N-H), 5.27(=CH), 5.97(s, =CH), 7.10(s, Ar-CH), 7.18(s, Ar-CH), 7.47(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.00(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

実施例 2 5 化合物 2 5 (R₁、 R₂、 R₃ および R₄ はメチル、 R' および R'' はオキソ、そして X は C O O M e) の製造

実施例 1 および 2 の 1, 1, 4, 4, 6 - ペンタメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンを 1, 1, 4, 4 - テトラメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンで置換すること、およびモノメチルテレフタル酸塩化物を 4 - メチルエステルピリジン - ニ - 酸クロライドに置換することを除いて、上記の化合物は、化合物 4 と同様の方法で製造した。

実施例 2 6 化合物 5 6 (R₁、 R₂、 R₃ および R₄ はメチル、 R' および R'' はメタノ、そして X は C O O H (T T N E P)) の製造

実施例 4 と同様に化合物 2 5 を C H₃ P P h₃ B r - N a N H₂ で処理する。得られたオレフィン系メチルエステルをメタノール性 K O H とで加水分解し、次いで酸性化 (2 0 % H C l) し、 E t O A c - ヘキサンから結晶化し、化合物 5 6 を得る。 MP : 173 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(s, CH₃), 1.27(s, CH₃), 1.30(s, 2(CH₃)), 1.70(s, (CH₂)), 5.70(s, =CH), 6.10(s, =CH), 7.08(d, J=8Hz, Pyr-CH), 7.27(s, Ar-CH), 7.19(d, J=8Hz, Ar-CH), 7.39(d, J=8Hz, Ar-CH), 8.28(d, J=8Hz, Pyr-CH), 9.31(s, Pyr-CH)

実施例 2 7 化合物 5 7 (R₁、 R₂、 R₃、 R₄ および R₅ はメチル、 R' および R'' はオキソ、そして X は C O O H) の製造

実施例 1 および 2 中のモノメチルテレフタル酸クロライドを 4 - メチルエステルピリジン - 2 - 酸クロライドに置換することを除いて、化合物 5 7 は、化合物 6 (実施例 4) と同様の方法で製造した。得られたメチルエステルを実施例 5 と同様に加水分解し、化合物 5 7

10

20

30

40

50

を得る。

¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.22(s, 2(CH₃)), 1.30(s, 2(CH₃)), 1.69(s, 2(CH₂)), 2.40(s, CH₃), 7.22(s, Ar-CH), 7.43(s, Ar-CH), 8.13(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 8.54(d, J=8Hz, Pyr-CH), 9.34(s, Pyr-CH)

実施例 2 8 化合物 5 8 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル、R' および R'' はメタノ、そして X は COOH (TPNEP)) の製造

実施例 2 6 からのメチルエステルを実施例 4 と同様の方法で CH₃PPh₃Br - NaNH₂ で処理し、次いで、1 時間還流してメタノール性 KOH で加水分解し、20% 水性 HCl で酸性化し、EtOAc - ヘキサンから結晶化し、化合物 5 8 を得る。MP: 235。

¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.27(s, 2(CH₂)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.70(s, 2(CH₂)), 2.00(s, CH₃), 5.55(s, =CH), 6.57(s, =CH), 7.06(d, J=8.3Hz, Pyr-CH), 7.12(s, Ar-CH), 7.14(s, Ar-CH), 8.20(d, J=8.1Hz, Pyr-CH), 9.29(s, Pyr-CH)

実施例 2 9 メチル 2 - アセチル - 5 - ピリジンカルボキシレート 3 2 の製造

0 のメタノール 1 2 0 ml 中の 2, 5 - ピリジンジカルボン酸 2 9 (3 4 g, 0.2 mmol) のスラリーにチオニルクロライド 1 5 ml を滴下し、得られたスラリーを室温に温め、透明な溶液を得る。それから、その混合物を 1 2 時間加熱還流し、黄色スラリーにする。濾過した反応混合物から黄色結晶性固形物として、ジメチル - 2, 5 - ピリジンジカルボキシレート 3 0 を得る。

ピリジンジカルボキシレート 3 0 (1 9.5 g, 0.1 mol) をメタノール 3 0 0 ml 中の固形物 KOH (6.51 g, 0.1 mol) で室温で 2 時間処理し、濃厚な薄白色の懸濁液を得、それを濾過し、乾燥して、一カリウムピリジンカルボキシレート 3 を定量的な収量で得た。粗製モノピリジンカルボキシレート 3 1 (8 8 0 mg, 4 mmol) を、2 時間還流温度でチオニルクロライド 3 ml により処理し、過剰 SOCl₂ を通常の方法で除去した。- 7 8 の THF 8 ml 中の粗製酸クロライドに新たに調製した Me₂CuLi の 1.0 M エーテル溶液 (5.5 ml, 5.5 mmol) をゆっくり加えた。得られた暗色スラリーを - 7 8 で 6 0 分間攪拌し、その後、2% HCl で反応を止めた。標準的な後処理をし、粗製混合物をクロマトグラフィーにかけて、メチル - 2 - アセチル - 5 - ピリジンカルボキシレート 3 2 を黄色固形物として 5 6 % 以上の収率で得た。

実施例 3 0 (実施例 2 8 と異なる反応式での) 化合物 5 8 (TPNEP) の製造と、対応するエステル Et - 5 8 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル、R' および R'' はメタノ、そして X は COOH) の製造

1 0 0 ml のジクロロエタン中の 2 - プロモトルエン (8.5 g, 5 0 mmol) と 2, 2 - ジクロロ - 2, 2 - ジメチルヘキサン (9.15 g, 5 0 mmol) の溶液をアルミニウムトリクロライド (0.66 g, 5 mmol) で処理する。得られた暗褐色の溶液を室温で 3 0 分間攪拌し、その後、氷で反応を止めた。溶媒を除去し、メタノールから再結晶して、2 - プロモ - 3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン 3 3 を白色固形物として 9 5 % の収率で得た。- 7 8 の臭素化合物 3 3 (1 4 1 mg, 0.5 mmol) を含有する THF 溶液 (4 ml) を n - BuLi の 1.6 M ヘキサン溶液 (0.4 ml, 0.6 mmol) で処理し、得られた混合物をその後、- 7 8 で、2 - アセチル - 5 - ピリジンカルボキシレート 3 2 (7 2 mg, 0.4 mmol) の THF (2 ml) 溶液にカニューレ挿入する。混合物を - 7 8 で 6 0 分間攪拌し、2% HCl で反応を止めた。溶媒を除去し、粗製混合物をクロマトグラフィーにかけて、中間生成物 3 4 を得、それを 5% HCl により還流温度で処理し、次いで 7 0 で KOH - MeOH により 3 0 分間処理した。粗製混合物を標準的に後処理し、クロマトグラフィーにかけて 2 - [1 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) エチニル] ピリジン - 5 - カルボン酸 5 8 を白色固形物として 5 0 % 以上の収率で得た。

¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.27(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.70(s, 2(CH₂)), 2.00(s, CH₃), 5.56(s, =CH), 6.55(s, =CH), 7.08(d, J=8.3Hz, Pyr-CH), 7.12(s, Ar-CH), 7.15(s, Ar-CH), 8.23(d, J=8.3Hz, Pyr-CH), 9.32(s, Pyr-CH)

ピリジンカルボン酸 5 8 (1 5 mg, 0.004 mmol) を 6 0 分間、還流温度で 5 ml エタノール中において SOCl₂ 一滴によって処理し、次いでフラッシュクロマトグラフィーにか

け、定量的な収量でエチルエステル E t - 5 8 を白色固形物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.40(t, J=7.1Hz, -CH₂CH₃), 1.70(s, 2(CH₂)), 1.99(s, CH₃), 4.40(q, J=7.1Hz, -CH₂CH₃), 5.51(s, =CH), 6.53(s, =CH), 7.01(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 7.12(s, Ar-CH), 7.14(s, Ar-CH), 8.15(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 9.23(s, Pyr-CH)

実施例 3 1 3 - アセチル - 2 - ピリジンカルボン酸 N, N - ジイソプロピルアミド 3 6 a の製造

一カリウムピリジンカルボキシレート 3 1 (1 . 1 g , 5 mmol) を 7 0 において SOCl_2 (5 ml , 過剰) で 2 時間処理し、過剰のチオニルクロライドを除去し、黄色がかった固形物を得る。0 の 1 0 ml メチレンクロライド 1 0 ml 中のジイソプロピルアミン溶液 (1 g , 1 0 mmol) に上記の酸クロライドの CH_2Cl_2 溶液 (1 0 ml) を加える。得られたスラリーを室温で 3 時間攪拌し、アンモニウム塩から濾過する。溶媒を除去し粗製残渣をクロマトグラフィーにかけ、白色固形物として 9 0 % の収率で生成物 3 6 a を得る。

実施例 3 2 化合物 6 0 (T P N E P C) と化合物 6 1 (3 T T N E P E) の製造

2 - ブロモ - 3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロナフタレン 3 3 (6 2 0 mg , 2 . 2 mmol) とアセチルピリジンアミド 3 6 A (5 0 0 mg , 2 mmol) を上記の中間生成物 3 4 を得た方法と同じ方法で 8 0 % 以上の収率で変換した。- 7 8 の THF 5 ml 中ピリジンアミド 3 4 (4 3 2 mg , 1 mmol) 溶液に 1 . 5 M の D I B A L トルエン溶液 (0 . 7 ml , 1 . 0 5 mmol) を加え、得られた黄色透明の溶液を 6 0 分間ゆっくりと - 2 0 になるまで温め、そして、水で反応を止めた。溶媒を除去し、粗製混合物をクロマトグラフィーにかけ、ピリジンアルデヒド 3 5 を白色固形物として 8 3 % の収率で得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(s, 2(CH₃)), 1.29(s, 2(CH₃)), 1.70(s, 2(CH₂)), 1.96(s, CH₃), 5.47(s, =CH), 5.92(s, =CH), 7.10(s, Ar-CH), 7.11(s, Ar-CH), 7.70(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 7.88(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 8.72(s, Pyr-CH), 10.06(s, CHO)

ピリジンアルデヒド 3 5 (1 0 mg , 0 . 0 3 mmol) をメタノール - 水 1 : 1 の混合物 2 ml 中の H_2O_2 2 . 0 ml で 1 0 時間室温で処理し、1 0 % H C l で反応を止めた。E t O A c (4 0 ml) で混合物を抽出し、溶媒を除去し、5 - [1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) エテニル] ピリジン - 2 - カルボキシル酸 6 0 を白色固形物としてほとんど定量的な収量で得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(s, 2(CH₃)), 1.30(s, 2(CH₃)), 1.70(s, 2(CH₂)), 1.94(s, CH₃), 5.47(s, =CH), 5.92(s, =CH), 7.10(s, Ar-2(CH)), 7.76(bs, Pyr-CH), 8.16(bs, Pyr-CH), 8.65(s, Pyr-CH)

ピリジンカルボン酸 6 0 (5 mg) を 6 0 分間、還流温度においてエタノール 1 ml 中で SOCl_2 一滴によって処理し、次いでフラッシュクロマトグラフィーにかけ、定量的な収量でエチルエステル 6 1 を白色固形物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(s, 2(CH₃)), 1.29(s, 2(CH₃)), 1.44(t, J=7.1Hz, -CH₂CH₃), 1.69(s, 2(CH₂)), 1.95(s, CH₃), 4.46(q, J=7.1Hz, -CH₂CH₃), 5.43(s, =CH), 5.88(s, =CH), 7.09(s, Ar-CH), 7.10(s, Ar-CH), 7.64(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 8.03(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 8.68(s, Pyr-CH)

実施例 3 3 化合物 6 2 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル、R' および R'' は共に CH_2CH_2 (T P N C P)) の製造

乾燥エーテル 3 ml 中の 1 6 2 mg (2 . 4 8 mmol) の亜鉛末、2 5 mg (0 . 2 5 mmol) の CuCl 、および CH_2I_2 3 3 2 mg (1 . 2 4 mmol) に、乾燥エーテル 5 ml 中のオレフィン 2 6 (R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル) 1 5 0 mg (0 . 4 1 3 mmol) を滴下する。混合物を 1 2 時間または H - N M R によって反応が終わるまで加熱還流する。水を加え有機物をエーテルで抽出し、 NH_4Cl およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥する。所望のシクロプロピル化合物をエーテル - M e O H から結晶化することによって精製し、化合物 6 2 のメチルエステル 6 0 mg (0 . 1 5 9 mmol) を薄黄色固形物として得た (収率 3 9 %) 。MP: 1 7 7 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.35(s, CH₂), 1.70(s, 2(CH₂)), 1.85(s, CH₂), 2.11(s, CH₃), 3.90(s, CH₃), 6.75(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 7.14(s, Ar-CH), 7.26(s, Ar-CH), 7.98(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 9.23(s, Pyr-CH)

M e O H 1 0 ml 中の過メチルエステル 6 0 mg (0 . 1 6 mmol) に水性 6 N K O H 溶液 1 ml

10

20

30

40

50

を加える。1時間室温で撹拌した後、完全に加水分解し、反応混合物を1N水性HClで、固形物が沈澱するまで酸性化した。生成物をエーテルで抽出し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。EtOAc-ヘキサンから結晶化し、33mg(0.094mmol)のピリジンカルボン酸62を得た(収率59%)。MP:275。

¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.25(s, 2(CH₃)), 1.35(s, 2(CH₃)), 1.40(s, CH₂), 1.72(s, 2(CH₂)), 1.85(s, CH₂), 2.15(s, CH₃), 6.78(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 7.14(s, Ar-CH), 7.26(s, Ar-CH), 8.02(d, J=8.0Hz, Pyr-CH), 9.15(s, Pyr-CH)

実施例 3 4 化合物63(R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''はメタノ、XはCONHR₉、そしてR₉は4-ヒドロキシフェニル(3-メチル-TTNEHB P))の製造

無水エーテル22ml中の750mg(10mmol)のDMFにオキザリルクロリド1.3mg(10mmol)を加える。反応混合物を1時間撹拌し、次いで溶媒を除去し、粗製白色固形物(ジメチルクロロホルマジニウムクロライド)を得た。そのジメチルクロロホルマジニウムクロライドに乾燥DMF12ml中の化合物7(2.87g、8.24mmol)を加えた。反応混合物を20分間室温で撹拌し、次いで0℃まで冷却した。冷却した酸化クロライド7の溶液に、4-アミノフェノール3.62g(33mmol)とトリエチルアミン1.68g(16.3mmol)を含む、冷却した(0℃)DMF溶液を滴下した。0℃で30分間撹拌した後、反応混合物を室温になるまで12時間温めた。20%水性HClを加え、得られた固形物を濾過し、水、アセトンおよびEtOAcで洗浄し、600mg(1.36mmol)の所望の化合物63を得た(収率17%)。

¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.29(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.71(s, CH₂), 1.99(s, CH₃), 5.31(s, =CH), 5.80(s, =CH), 6.85(d, Ar-2(CH)), 7.09(s, Ar-CH), 7.16(s, Ar-CH), 7.40(d, Ar-2(CH)), 7.48(d, Ar-2(CH)), 8.40(d, Ar-2(CH))

実施例 3 5 化合物64(R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''はメタノ、XはCONHR₉、そしてR₉は4-フルオロフェニル(3-メチル-TTNEFB P))の製造

上記化合物は4-アミノフェノールを4-フルオロアニリンに置換することを除いて、化合物63と同様の方法で製造する。MP:203。

¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.28(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.70(s, 2(CH₂)), 1.96(s, CH₃), 5.33(s, =CH), 5.81(s, =CH), 7.05(d, J=9Hz, Ar-2(CH)), 7.09(s, Ar-CH), 7.13(s, Ar-CH), 7.39(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH)), 7.59(dd, J=5.9Hz, Ar-2(CH)), 7.75(br s, NH), 7.78(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH))

実施例 3 6 化合物65(R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''はメタノ、XはCONHR₉、そしてR₉は4-フェニルカルボン酸(3-メチル-TTNECB P))の製造

上記化合物は4-アミノフェノールを4-アミノフェニルカルボキシレートに置換することを除いて、化合物63と同様の方法で製造する。得られたエステルをメタノール性KOH中で加水分解し、次いで酸性化(20% HCl)し、所望の化合物65を得る。MP:200。

¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.28(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.71(s, 2(CH₂)), 1.97(s, CH₃), 5.34(s, =CH), 5.85(s, =CH), 7.09(s, Ar-CH), 7.14(s, Ar-CH), 7.40(d, J=8Hz, Ar-CH), 7.80(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 7.87(br s, Ar-2(CH)), 8.14(br s, Ar-2(CH))

実施例 3 7 化合物66(R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''はオキシ、XはCONHR₉、そしてR₉は3-ヒドロキシフェニル(3-メチル-m-TTNCB P))の製造

無水エーテル22ml中の750mg(10mmol)のDMFにオキザリルクロライド1.3mg(10mmol)に加える。反応混合物を1時間撹拌し、次いで溶媒を除去し、粗製白色固形物(ジメチルクロロホルマジニウムクロライド)を得た。そのジメチルクロロホルマジニウムクロライドに乾燥DMF12ml中の化合物4(2.88g、8.24mmol)を加えた。反応混合物を20分間室温で撹拌し、次いで0℃に冷却した。冷却した酸化クロリド7の溶液を、4-アミノフェノール3.62g(33mmol)とトリエチルアミン1.68g(16.3mmol)を含む、冷却した(0℃)DMF溶液に滴下した。0℃で30分間撹拌した後、反応混

10

20

30

40

50

化合物を室温になるまで12時間温めた。20%水性HClを加え、得られた固形物を濾過し、水、アセトンおよびEtOAcで洗浄し、750mg(1.70mmol)の所望の化合物66を得た(収率21%)。MP:182。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22(s, 2(CH₃)), 1.32(s, 2(CH₃)), 1.70(s, 2(CH₂)), 2.37(s, CH₃), 6.58(m, Ar-2(CH)), 7.20(d, J=8Hz, Ar-CH), 7.22(s, Ar-CH), 7.28(s, Ar-CH), 7.91(d, J=8.3Hz, Ar-2(CH)), 8.26(d, J=8.3Hz, Ar-2(CH))

実施例38 化合物67(R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''はメタノ、XはCONHR₉、そしてR₉は3-ヒドロキシフェニル(3-メチル-m-TTNEHB P))の製造

上記化合物は4-アミノフェノールを3-アミノフェノールに置換することを除いて、化合物63と同様の方法で製造する。MP:136。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.70(s, 2(CH₂)), 1.97(s, CH₃), 5.35(s, =CH), 5.84(s, =CH), 6.57(m, Ar-2(CH)), 7.09(s, Ar-CH), 7.14(s, Ar-CH), 7.16(m, Ar-CH), 7.39(d, J=8.3Hz, Ar-2(CH)), 8.09(d, J=8.3Hz, Ar-2(CH))

実施例39 化合物68(R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''はメタノ、XはCONHR₉、そしてR₉は2-ヒドロキシフェニル(3-メチル-o-TTNCHB P))の製造

上記化合物は4-アミノフェノールを2-アミノフェノールに置換することを除いて、化合物63と同様の方法で製造する。MP:180。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.71(s, 2(CH₂)), 1.97(s, CH₃), 5.35(s, =CH), 5.84(s, =CH), 6.9(m, Ar-CH), 7.08-7.2(m, Ar-CH), 7.09(s, Ar-CH), 7.13(s, Ar-CH), 7.42(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH)), 7.83(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH)), 8.03(br s, Ar-CH), 8.64(s, NH)

実施例40 化合物69(R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''はメタノ、XはCONHR₉、そしてR₉は3-フェニルカルボン酸(3-メチル-m-TTNECB P))の製造

上記化合物は4-アミノフェノールをメチル-3-アミノフェニルカルボキシレートに置換することを除いて、化合物63と同様の方法で製造する。得られたエステルをメタノール性KOH中で加水分解し、次いで酸化(20%HCl)し、所望の化合物69を得る。MP:250。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(s, 2(CH₃)), 1.31(s, 2(CH₃)), 1.71(s, 2(CH₂)), 1.97(s, CH₃), 5.34(s, =CH), 5.85(s, =CH), 7.09(s, Ar-CH), 7.14(s, Ar-CH), 7.40(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 7.55(m, Ar-CH), 7.76(m, Ar-CH), 7.80(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 7.87(s, Ar-CH), 8.14(s, NH)

実施例41 化合物70(R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''はメタノ、nは0、そしてXはCOOH)の製造

上記化合物は実施例1、2、4および5中の1,1,3,3,5-ペンタメチリンダンを1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに置換することを除いて、化合物7と同様の方法で製造する。MP:145

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.05(s, 2(CH₃)), 1.28(s, CH₃), 1.31(s, CH₃), 1.38(s, CH₂), 1.98(s, CH₃), 5.34(s, CH), 5.84(s, CH), 6.90(s, Ar-CH), 6.92(s, Ar-CH), 7.36(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH)), 8.00(d, J=8.4Hz, Ar-2(CH))

実施例42 化合物71(R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₁₄はメチル、R'およびR''はメタノ、nは0、そしてXはCOOH)の製造

上記化合物は実施例1、2、4および5中の1,1,4,4,6-ペンタメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを1,1,2,3,3,5-ペンタメチリンダンを置換することを除いて、化合物7と同様の方法で製造する。MP:217

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.01(d, J=7.3Hz, CH₃), 1.08(s, CH₃), 1.10(s, CH₃), 1.27(s, CH₃), 1.30(s, CH₃), 1.88(q, CH), 2.00(s, CH₃), 5.35(s, =CH), 5.85(s, =CH), 6.95(s, Ar-CH), 6.98(s, Ar-CH), 7.38(d, J=8.3Hz, Ar-2(CH)), 8.00(d, J=8.3Hz, Ar-2(CH))

実施例43 化合物72(R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル、R'およびR''はH、そしてXはCOOH)の製造

10

20

30

40

50

上記化合物は実施例 1 および 2 中の一メチルテレフタル酸クロライドをメチル - 4 - (ブromoメチル)安息香酸塩に置換することを除いて、化合物 4 と同様の方法で製造する。MP:237

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.23(s, 2(CH₃)), 1.27(s, 2(CH₃)), 1.67(s, 2(CH₂)), 2.16(s, CH₃), 4.06(s, C H₂), 7.01(s, Ar-CH), 7.08(s, Ar-CH), 7.25(d, J=8Hz, Ar-2(CH)), 8.01(d, J=8Hz, Ar-2(CH))

レチノイド受容体サブタイプ選択性の評価

代表的な本発明の合成レチノイド化合物を分析した結果、レチノイド受容体のサブタイプ選択性を表し、レチノイド X 受容体によって選択的に仲介される工程を調節し得ることが分かった。以下に詳しく説明する。

本明細書中、「レチノイド X 受容体により選択的に仲介される（選択的にレチノイド X 受容体を介する）工程」という語句は生物学的、生理学的、内分泌学的な工程、および、レチノイド X 受容体に選択的な工程、例えば、1 個および/または複数の R X R サブファミリーメンバーを選択的に活性化する化合物、に応答する受容体または受容体混合物を介する他の身体の工程を指す。そのような工程の調節はインビボまたはインビトロで行われ得る。インビボ調節は、例えば、ヒト、ウマ、ヒツジ、ブタ、ウシ等広範な対象で行うことができる。

レチノイド X 受容体に選択的なリガンドに応答性の受容体には、以下のものが含まれる。レチノイド X 受容体アルファ、レチノイド X 受容体ベータ、レチノイド X 受容体ガンマ、およびそれら受容体の遺伝子にコードされている様々なスプライシング変異体およびその種々の組み合わせ（即ち、ホモ二量体、ホモ三量体、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体など）。また、レチノイド X 受容体とステロイド/チロイドスーパーファミリーの受容体の他のメンバーであって、レチノイド X 受容体が相互作用してヘテロ二量体、ヘテロ三量体、およびより高次のヘテロ多量体を形成するような受容体との組み合わせも包含される。例えば、レチノイン酸受容体アルファ、ベータまたはガンマ異性体は、任意のレチノイド X 受容体異性体（即ち、アルファ、ベータ、ガンマおよび様々な受容体異性体の任意の組み合わせを含む）とヘテロ二量体を形成し、様々なレチノイド X 受容体はチロイド受容体とヘテロ二量体を形成し、ビタミン D 受容体とヘテロ二量体を形成する。レチノイド X 受容体サブファミリーのメンバーは P P A R [イッセマンおよびグリーン (Issemann & Green), Nature, 347: 645-49 (1990)] ; H N F 4 [スラデクラ (Sladek et al.), Genes & Development, 4:2353-65 (1990)] ; 受容体の C O U P ファミリー [例、ミヤジマら (Miyajima et al.), Nucleic Acids Research 16: 11057-74 (1988); およびウオンら (Wang et al.), Nature, 340: 163-66 (1989)] ; および C O U P -様受容体および C O U P 相同体 [例、ムルジクラ (Mlodzik et al.), Cell, 60: 211-24 (1990); およびラヂアスら (Ladiaz et al.), Science, 251: 5561-65 (1991) 記載] ; および超気孔 (ultraspiracle) 受容体 [例、オロら (Oro et al.), Nature, 347:298-301 (1990)] 等を含むある種の「オルファン（孤児の）」受容体とヘテロ二量体を形成する。

本明細書中、「ステロイド/チロイドスーパーファミリー受容体（「核受容体」または「細胞内受容体」としても知られている）のメンバー」という語句は、リガンド依存性転写因子として機能するホルモン結合タンパク質を指す。また、この分類には、それに特異的なリガンドはまだ同定されていないが、既に同定されているステロイド/チロイドスーパーファミリー受容体（以下、オルファン受容体と称する）のメンバーも含まれる。細胞内受容体スーパーファミリーのメンバーはすべて、特異的な DNA 配列に結合する固有の能力を備えている。結合した後、受容体に結合したリガンドの機能により、標的遺伝子（即ち、特異的な DNA に関連した遺伝子）の転写活性を調節する。ハインマン (Heynman et al., Cell, 68:397-406) および出願中の米国特許第 809,980 号（これらはいずれも本願に引用して組み込む）をも参照されたい。

リガンドレチノイン酸およびその受容体による遺伝子発現の調節は、細胞培養物中の再構成系によって調べることができる。そのような系を用いて本発明の合成レチノイド化合物を、レチノイド受容体サブタイプ類、R A R α 、R A R β 、R A R γ 、R X R α 、R X R β および R X R γ との相互作用に関して評価した。

10

20

30

40

50

再構成リガンド依存性転写コントロールのための系は、エバンスら (Evans et al., Science, 240: 889-95(1988)) によって開発され、「コトランスフェクション (同時トランスフェクション)」または「シストランス」アッセイと命名された。このアッセイについては、本明細書に組み込まれる米国特許第4,981,784号および第5,071,773号に詳細に記載されている。ハインマンら (Heynman, Cell, 68:397-406(1992)) をも参照。コトランスフェクションアッセイは、細胞内受容体によって開始される転写応答を調節する化合物の能力を評価するための機構を提供する。コトランスフェクションアッセイは、ホルモンまたはリガンド活性を監視する機能的で迅速なアッセイであり、インビボ系の良好な予試験である。

簡単に述べると、コトランスフェクションアッセイには、レチノイド受容体陰性の哺乳動物細胞バックグラウンドに、一時的なトランスフェクションによって2つのプラスミドを導入する。第1プラスミドはレチノイド受容体 cDNA を含み、コードしている受容体の構成的な発現を指令する。第2プラスミドはレチノイン酸応答エレメントを含有するプロモーター、それはリポーターの転写にレチノイド依存性を付与する、の制御下に、定量が容易なタンパク質、例えば、蛍光シフェラーゼまたはクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT) をコードする cDNA を含有している。このコトランスフェクションアッセイでは、全レチノイド受容体が全 - トランス - レチノイン酸と、同様の方法で応答する。このアッセイにより、レチノイン酸および合成レチノイドの、個々のレチノイド受容体サブタイプと相互反応するリガンドとしての効率および能力を正確に測定することができる。

従って、CV-1細胞をレチノイド受容体サブタイプの1つ、リポーター構築物、および応答をトランスフェクション効率に関して規格化 (標準化) するための内部対照を用いてコトランスフェクションすることからなるコトランスフェクションアッセイを用いて、本発明の合成レチノイド化合物を、それらのレチノイド受容体サブタイプとの相互反応に関して評価した。以下の実施例は例示のためのものである。

実施例 4 4

レチノイド: 全 - トランス - レチノイン酸 (RA) および13-cis-レチノイン酸 (13-cis-RA) はシグマ社から得た。9-cis-レチノイン酸 (RA9-cis-RA) はハインマンら (Heynman et al., Cell, 68:397-406 (1992)) の記載に従って合成した。レチノイドの純度は逆相高速液体クロマトグラフィーによって99%以上にした。レチノイドを転写活性化アッセイに用いるためにジメチルスルホキシドに溶解した。

プラスミド: コトランスフェクションアッセイに用いる受容体発現ベクターは既述のものである [p R S h R A R - α : ギグセラ (Giguere et al (1987)) ; p R S h R A R - β および p R S h R A R - γ : イシカワ (Ishikawa et al (1990)) ; p R S h R X R - α : マンゲルスドルフら (Mangelsdorf et al. (1990)) ; p R S m R X R - β および p R S m R X R - γ : マンゲルスドルフら (Mangelsdorf et al., Genes & Devel., 6:329-44(1992))]。T R E - 回文 (palindromic) 応答エレメント: 5'-TCAGGTCATGACCTGA-3' [ウメソノ (Umesono et al.), Nature, 336:262-65 (1988)] 2 コピーを含有する基礎的なリポータープラスミド - M T V - L U C [ホレンバーグおよびエヴァンス (Hollenberg & Evans), Cell, 55: 899-906(1988)] を R A R 類のトランスフェクションに用い、R X R E (レチノイド X 受容体応答エレメント [マンゲルスドルフら (Mangelsdorf et al.), Cell, 66:555-61(1991)] を含有する C R B P I I F K L U C を R X R 類のトランスフェクションに用いた。

CV-1細胞内のコトランスフェクションアッセイ: サル腎細胞株 CV-1 をシス - トランスアッセイに用いた。細胞を2つのプラスミドでトランスフェクトした。トランス - ベクターは、通常はレチノイド受容体タンパク質を発現しないこれらの細胞に、受容体タンパク質を効率よく産生させた。シス - ベクターはレチノイド応答性プロモーター、即ち R A R E または R X R E、と結合した容易に検定できる遺伝子産物 (この場合、蛍光シフェラーゼ) を含有している。レチノイン酸または適当な合成レチノイドを加えると、ルシフェラーゼ遺伝子の発現を活性化するレチノイド - R A R またはレチノイド - R X R 複合体

10

20

30

40

50

が生成し、細胞エキスが光りを放つ原因になる。ルシフェラーゼ活性の程度は、レチノイド-受容体複合体の遺伝子発現活性化における有効性と正比例している。この敏感で再現性あるコトランスフェクション法によって様々な受容体異性体と相互作用するレチノイドを同定することができる。

細胞を10%炭素樹脂で除去したウシ胎児血清を補充したDMEM中で培養し、96-ウェルプレートを用いて実験を行った。リン酸カルシウム法[ウメソノおよびエヴァンス(Umesono & Evans), Cell, 57: 1139-46 (1989)およびバーガーら(Berger et al.), J. Steroid Biochem.Molec.Biol. 41:733-38 (1992)]により、pRS(ラウス(Rous)サルコマウイルスプロモーター)受容体発現プラスミドベクター10ng、リポータールシフェラーゼ(LUC)プラスミド50ng、内部対照としてのpRSβ-GAL(β-ガラクトシダーゼ)50ng、およびキャリアープラスミドpGEM90ngを用いて、プラスミドを一時的にトランスフェクトした。細胞を6時間トランスフェクトし、次いで洗浄して沈殿を除去した。次いで細胞をレチノイドの存在下または不在下、36時間インキュベートした。トランスフェクション後の工程はすべてBeckman Biomek Automated Workstationを用いて行った。細胞抽出物を調製し、次いでルシフェラーゼおよびβ-ガラクトシダーゼ活性をBergerら(1992)が記載したようにして分析した。測定は、すべて独立した2つの実験で3回ずつ行い、内部対照としてβ-ガラクトシダーゼを用いてトランスフェクション効率に関して規格化した。レチノイド活性を全-トランス-レチノイン酸のそれに関して規格化し、全-トランス-レチノイン酸の濃度 10^{-5} Mで観察された最大応答および効果(%)の50%を与えるに必要なレチノイド濃度である、力価(EC_{50})として表した。得られたデータは少なくとも4回の独立した実験の平均値である。5%以下の効果は0%のバックグラウンドとの比較で統計学的に有意差がない。濃度 10^{-5} Mにおける効果が20%以下である化合物は非活性と考えられる。例えば、 10^{-4} Mのように化合物濃度が高くなると、通常、これらの化合物は細胞に有毒であるので、本明細書の表および図には 10^{-5} における最大効果が記載されている。

上記のごとく、合成レチノイド化合物3-メチル-TTNCBを、レチノイド受容体を介する遺伝子発現の調節能力に関して評価した。図1に示すように、この化合物はRXRサブファミリーのメンバー、即ち、RXRα、RXRβ、およびRXRγを活性化することができたが、RARサブファミリーのメンバー、即ち、RARα、RXRβおよびRXRγは、有意に活性化しなかった。参考のために、全-トランス-レチノイン酸(図2)、および9-シスレチノイン酸(図3)を用いてアッセイを行い、これらのレチノイン酸異性体がRARおよびRXRサブファミリー両方を活性化することが示された。

3-メチル-TTNCB化合物について力価および効果を計算し、以下の表にまとめた。参考のために、9-シス-レチノイン酸に関するデータも記載する。

表1

力価 (nM)		効果	
<u>3-メチル-TTNCB</u>			
RXR α	330	130%	10
RXR β	200	52%	
RXR γ	260	82%	
RAR α	>10,000	<2%	
RAR β	>10,000	<4%	
RAR γ	>10,000	<4%	
<u>9-シス-レチノイン酸</u>			
RXR α	150	140%	20
RXR β	100	140%	
RXR γ	110	140%	
RAR α	160	100%	30
RAR β	5	82%	
RAR γ	47	120%	
表1のデータに示されているように、3-メチル-TTNCBは容易にかつ低濃度でRXR類を活性化する。さらに、3-メチル-TTNCBはRARよりもRXRに対する強力な活性化物質であり、RARよりもRXRを優先的に活性化し、RARを活性化するには、はるかに高濃度の化合物が必要である。対照的に、表1に示されているように、9-シス-レチノイン酸はRXRを優先的に活性化しなかった。むしろ、9-シス-レチノイン酸はRXR β およびRXR γ 異性体よりもRAR β およびRAR γ 異性体をより低濃度でより迅速に活性化し、測定精度の範囲内で、RXR α 異性体との比較ではRAR α 異性体を実質上同程度に活性化した。			
以前に9-シス-レチノイン酸を含有すると報告された抽出物は、RAR α よりもRXR α を、少なくとも10倍強く誘導すると報告された (Heyman et al., Cell, 68:397, 399 (1992年1月24日))。本明細書に記載のデータは、上記で議論したように、9-シス-レチノイン酸は、RARよりもRXRを優先的に活性化しないということを示している。本発明の化合物はRARとの比較においてRXRを優先的に活性化し、好ましくは、RARよりもRXRに対して少なくとも3倍強い活性化物質であり、より好ましくは、RARよりもRXRに対して少なくとも5倍強い活性化物質である。			
力価および効果を3-メチル-TTNEB、3-プロモ-TTNEB、3-メチル-TTNCHBP、3-メチル-TTNEHBP、TPNEP、およびTPNCP化合物につい			

10

20

30

40

50

ても計算し、以下の表 2 に示す。

表 2

<u>力価 (nM)</u>		<u>効果</u>
<u>3-メチル-TTNEB</u>		
RXR α	40	83%
RXR β	21	102%
RXR γ	34	80%
RAR α	> 10,000	6%
RAR β	> 10,000	17%
RAR γ	> 10,000	19%

3-ブロモ-TTNEB

RXR α	64	88%
RXR β	54	49%
RXR γ	52	71%

RAR α	> 10,000	3%
RAR β	> 10,000	18%
RAR γ	> 10,000	15%

10

3-メチル-TTNCHBP

RXR α	1100	113%
RXR β	1100	155%
RXR γ	300	128%

20

RAR α	> 10,000	< 2%
RAR β	> 10,000	7%
RAR γ	> 10,000	17%

30

3-メチル-TTNEHBP

RXR α	140	125%
RXR β	71	121%
RXR γ	48	163%

40

RAR α	> 10,000	< 2%
RAR β	1,900	25%
RAR γ	> 10,000	10%

TPNEP

RXR α	5	75%
RXR β	5	138%
RXR γ	6	100%

RAR α	> 10,000	< 2%
RAR β	> 10,000	< 2%
RAR γ	1,500	24%

10

TPNCP

RXR α	4	63%
RXR β	4	93%
RXR γ	3	49%

20

RAR α	> 10,000	< 2%
RAR β	> 10,000	< 2%
RAR γ	> 10,000	< 2%

30

表2のデータに示されているように、3-メチル-TTNEB、3-ブロモ-TTNEB、3-メチル-TTNCHBP、3-メチル-TTNEHBP、TPNEP、およびTPNCPはそれぞれRXRを容易かつ優先的に活性化し、RARよりもRXRに対してより強力な活性化物質である。図4-7には、これら化合物群の幾つかについて、RXRよりもRARに対する活性化作用が低いことが示されている。レチノイン酸受容体異性体の全部ではないが、幾つかに優先的に作用する表1および表2に例示した合成レチノイドリガンドは、医薬組成物に含有せしめて、今日用いられているレチノイドよりもより治療効果が高く副作用像が改善された医薬として提供され得る。例えば、本発明化合物は標準的なレチノイドよりも皮膚に対する刺激が少ないことが観察されている。

本発明のレチノイド化合物はある種の皮膚科症状、例えば、角質形成異常、即ち、分化/増殖異常の治療に有用である。これら化合物の活性を測定するための標準的なアッセイはトランスグルタミナーゼの酵素活性の測定である。これはレチノイドの抗増殖作用の測定である。レチノイドは分化経路の抑制作用、これはトランスグルタミナーゼなどの扁平上皮細胞表現形の発現に関連する幾つかの生物化学マーカーの減少によって示される、を有することが示された[Yuspa et al., Cancer Research, 43: 5707-12 (1983)]。図8から明らかなように、3-メチル-TTNCB化合物はトランスグルタミナーゼ活性を阻害することができ、酵素活性を 1×10^{-7} Mで50%阻害する。

40

本発明の化合物はライノ(Rhino)マウスを用いた試験[クリグマンら(Kligman et al.), J. of Inves.Derm., 73:354-58 (1979); メジクラ(Mezick et al.), J. of Inves.Derm., 83:110-13 (1984)により記載]で良好な面ぼう分解活性を示した。Rhinoマウスを用

50

いた試験は面ぼう分解剤のスクリーニングのためのモデルであった。3 - メチル - T T N C B レチノイド化合物の活性を、9 - シスおよび全 - トランス - レチノイン酸の活性と共に図9に示す。3 - メチル - T T N C B の 0 . 1 % 溶液で卵形嚢の直径が約 5 0 % 減少した。また、3 - メチル - T T N C B は、9 - シスおよび全 - トランス - レチノイン酸よりもRhinoマウスへの皮膚刺激が少ないことも観察された。

本発明の合成レチノイドを放射性リガンド置換アッセイでも試験した。大腸菌またはバキュロウイルスで過剰に発現された R A R および R X R 異性体は放射性標識 9 - シス - レチノイン酸と、哺乳動物細胞で過剰に発現された受容体の結合パラメーターと実質上同様の結合パラメーターで結合した。種々の受容体異性体に対する結合における、様々な合成レチノイドの放射性標識レチノイン酸との競合を試験することにより、受容体そのものに関する相対的な解離定数を決定することができる。これにより、コトランスフェクションアッセイにおけるレチノイド活性における様々な決定因子によって生じる重大な矛盾点が検出できるので、これはコトランスフェクションアッセイに対する重要な補助分析である。これらの決定因子には、以下のものがあるであろう。(1) 試験化合物における、活性化または不活化、代謝性変化、(2) 遊離状態の試験化合物の濃度を変化させる、血清タンパク質との結合、(3) 試験化合物間の細胞透過性の相違、(4) 試験化合物の受容体タンパク質との親和性、即ち、 K_d 、における本質的な相違、および(5) 試験化合物が結合した後の受容体に起きる立体配座の変化、これはリポーター遺伝子の発現に反映される。

3 - メチル - T T N C B 化合物は R X R 類に結合した³H - 9 - シス - レチノイン酸と置換し得るが、R A R 類と結合した放射性標識リガンドとは置換し得ない。これは、3 - メチル - T T N C B 化合物が R A R と比較して R X R と優先的に結合すること、即ち R X R に選択的なリガンドであると予測される性質を有することを示している。

コトランスフェクションアッセイにより、リガンドが、その影響を調べている特異的な遺伝的工におけるアゴニストまたはアンタゴニストのいずれであるかについての機能的な評価が得られることが認められている。コトランスフェクションアッセイで他の細胞内受容体とは有意に反応しないことが決定されたリガンドは、薬理学的な副作用がより少ないと予測される。コトランスフェクションアッセイは生きている細胞内で行われるので、リガンドの評価により、候補物質の治療効果が期待される濃度における可能な毒性についての早期インジケーターを提供することができる。

本発明により、レチノイド受容体によって調節され得る工程には、インビトロ細胞分化、四肢形態発生などの形態発生の工程の調節、細胞レチノイド結合タンパク質(C R B P)の調節などが含まれる。当業者には容易に理解できることであるが、レチノイドX受容体のためのリガンドが手に入るにより、初めて、レチノイドX受容体サブファミリーのメンバーによって制御されている工程を解明することが可能となるのである。加えて、これらの受容体に対する抗体の同定のためのアッセイを開発させるのである。

本発明に従い、レチノイド受容体によって調節し得る工程には、さらに、脂質代謝のインビボ調節；皮膚関連工程(例、ざ瘡、乾癬、老化、皺等)のインビボ調節；プログラムされた細胞死(アポプトosis)のインビボ調節；悪性細胞の発達、例えば、急性前骨髄細胞性白血病、乳癌、前立腺癌、肺ガン、食道および気道の癌、皮膚癌、膀胱癌、および肉腫などの発現のインビボ調節；例えば口腔白斑症のような前ガン状態のインビボ調節；リウマチ様関節炎のような自己免疫疾患のインビボ調節；脂肪酸代謝のインビボ調節；などが含まれる。そのような適用により、催奇形発生作用、皮膚刺激、粘膜乾燥、脂質障害等の望ましくない副作用の発生を減少させつつ、様々な生物学的工程が調節できると予測される。インビボ適用は、例えば、ヒト、齧歯類、羊、豚、牛等の広範な対象に用いることができる。

例えば、上記インビボ脂質代謝調節に関しては、アポリポタンパク A I は血漿高密度リポタンパク質(H D L)コレステロールの主要な成分である。ヒトにおける H D L の循環濃度は冠血管疾患の危険性と逆比例関係にあるので、アポリポタンパク A I の合成の調節は、冠血管疾患の治療に有用であると考えられる。アポリポタンパク A I の転写の調節は細

10

20

30

40

50

胞内受容体スーパーファミリーのメンバーによって制御されており、さらに、アポリポタンパク A I 遺伝子転写開始部位 A は R X R α に優先的に応答する高度に選択的なレチノイド応答性エレメント (R X R E) であることが、確立されている。ロットマンら (Rottman et al.), Mol. Cell. Biol., 11:3814-20 (1991)。従って、レチノイン酸受容体の R X R ファミリーのメンバーを選択的に活性化するリガンドはアポリポタンパク A I の転写を調節し得る。本発明者らは以下の実施例に示すように、インビボ研究で、R X R に選択的な活性を有するリガンドは血漿 H D L 濃度を有意に上昇させるために使用できることを証明した。

実施例 4 5

雄性 Sprague-Dawley ラット (160-200g) をハーランドから得た。動物を標準的な実験室食 (Harlan/Teklad) を与え、環境をコントロールした動物室に維持した (照明期間 ; 午前 6 時から午後 6 時まで)。動物にオリーブ油に懸濁して調製した化合物を与えた。

R X R 活性化により H D L コレステロールが調節し得ることを評価するために、最初の研究として、ラットに 4 日間 R A R 選択性化合物、全 - トランス - レチノイン酸、非選択性 R A R / R X R アゴニスト、9 - シス - レチノイン酸、および 2 つの R X R 選択性化合物、3 - メチル - T T N C B または 3 - メチル - T T N E B のいずれかを 4 日間投与することを含む実験を行った。各薬物は 1 0 0 mg / kg、i.p. 投与であった。正の対照群はビヒクルであるオリーブ油を投与された。最後の治療から 2 4 時間後、ラットを C O₂ 吸入で致死させ、0 . 1 5 % E D T A 0 . 1 ml を入れた管に、下大静脈から採血し、1 5 0 0 $\times$ g で 2 0 分間、4 において遠心した。血漿を分離し、血漿全コレステロールおよび高密度リポタンパク質コレステロール (H D L - コントロール) の評価のために保存した。

血漿全コレステロールは Boeringer Mannheim Diagnostics High Performance Cholesterol Methods により、ABBOTT VP Bichromatic Analyzer を用いて行った。血漿をヘパリン - マンガン沈殿処理して H D L - 含有画分を調製した後、H D L を測定した。この画分中の H D L - コレステロールは以前に述べたごとくに見積もられた。全 H D L 分離物を、アガロースゲル電気泳動により、リポタンパク質による汚染に関してチェックした。

この研究の結果を図 1 0 に示す。図に示されているように、R X R 選択的な化合物、特に、3 - メチル - T T N E B、を投与されたラットは実質的で統計学的に有意な H D L 濃度上昇を示した。R X R 選択的なリガンドである 3 - メチル - T T N E B は最も有効なので、この化合物を、さらに 4 日間、オリーブ油 0 . 5 ml 中 0 . 3、1、3、6、1 0、3 0、1 0 0 または 3 0 0 mg / kg i.p. 投与するか、オリーブ油 0 . 5 ml 中 1、3、1 0、3 0、1 0 0 または 3 0 0 mg / kg p.o. 投与した。さらに、その薬理作用に耐性が生じるか否かを調べるために、3 0 日間、1 0、3 0 または 1 0 0 mg / kg の 3 - メチル - T T N E B を投与 (p.o.) した。また、種々の用量の 3 - メチル - T T N E B を 4 日間投与されたラットに関して、大抵の場合、比較的低用量 (5 mg / kg 以下) の 3 - メチル - T T N E B によって H D L 上昇が得られることが観察された。3 - メチル - T T N E B の 3 0 日間投与で、その薬理作用に対する耐性の出現を示すものはなかった。

さらに、以下の実施例に示すように、R X R 選択的なリガンドがアポリポタンパク A I の転写調節に及ぼす影響を示すために、既述の本発明の範囲に含まれるコトランスフェクションアッセイを用いてインビトロ研究をも行った。

実施例 4 6

本実施例はレチノイド受容体類 R A R および R X R の、アポリポタンパク A I 遺伝子由来の R X R 応答エレメント (" A " 部位) を含有する基礎的なプロモーターの制御下におけるリポーター分子 (例、ルシフェラーゼ) に対する転写特性についての研究に関する。種々の受容体をコードするプラスミド構築物を、リポータープラスミドと一緒にヒト肝細胞株 (Hep G - 2) にトランスフェクトした。アポリポタンパク A I の " A " 部位 (転写開始部位に対し、- 2 1 4 ~ - 1 9 2) の多量体 (マルチマー) を含有するリポータープラスミドは R X R と結合することが示された。ウイドムら (Widom et al.), Mol. Cell. Biol. 12:3380-89 (1992); ラ Dias およびカラサンサス (Ladias & Karathanasis), Science, 251: 561-65 (1991)。トランスフェクション、処理、収穫およびアッセイの後、

得られたデータをトランスフェクション効率に関して調節するために、データをトランスフェクトされた β -ガラクトシダーゼ活性に関して規格化(normalize)した。結果は、R X R - 特異的リガンド類、3 - メチル - T T N C B および 3 - メチル - T T N E B 使用系での活性化を証明するものであり、これは R X R 特異的リガンドがアポリポタンパク A I 遺伝子由来の " A " 部位を介して転写特性を調節し得ることを証明するものであった。これらの化合物は、トランスフェクションに R A R を用いたときは効果がなく、そのリポーター特異性が証明された。R X R による転写調節はホルモン応答エレメントの存在に依存している。

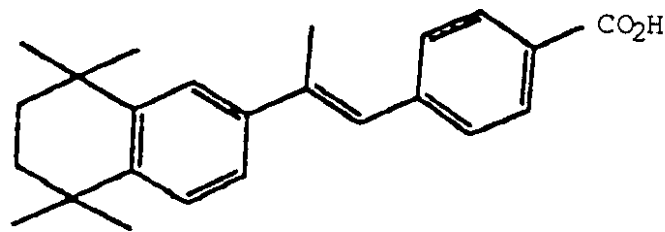
R A R 類に特異的な活性を有するが R X R 類には実質上活性を持たないものと比較して、R X R 類に特異的な活性を有するが R A R には実質上活性を持たないリガンドを含む化合物を投与することにより、個々のリガンドによっては有意な応答が得られないような非常に低濃度の用量で細胞応答が得られるという驚くべき発見があった。具体的に、チミジン取り込みアッセイを用いるインビトロ研究で、ミエローマ細胞株(R P M I 8 2 2 6)の増殖に関する R X R 特異的リガンドと R A R 特異的リガンドの濃度 - 関連効果が研究された。ブラッドレー(L.M.Bradley), Selected Methods in Cellular Immunology, Ch. 10 .1, pp. 235-38, Mishell & Shiigi (編), Freeman & Co., New York, 1980。このアッセイは放射能標識チミジンの D N A への組み込み試験であり、化合物の、D N A へのチミジンの取り込み阻害能力を調べることで、細胞増殖に関する手段を与える。細胞増殖を阻害する化合物はある種の癌の治療に有用であることがよく知られている。

既述(表 2)のごとく、3 - メチル - T T N E B は R X R サブファミリーのメンバーを活性化するが R A R サブファミリーのメンバーを活性化しない。ミエローマ細胞の増殖に対する 3 - メチル - T T N E B の作用の試験により、チミジン取り込みにおける濃度依存性の阻害作用が示された。I C₅₀ (最大応答の 50% 阻害をもたらすに必要な 3 - メチル - T T N E B の濃度) は図 1 1 に示すように、 10^{-7} M である。図 1 1 に示すように、 10^{-8} M 以下の濃度では、細胞増殖には、実質上何ら影響を及ぼさない。

化合物 T T N P B が R A R サブファミリーのメンバーを活性化するが、R X R サブファミリーのメンバーにはなんら活性を持たないことは周知である。以下に化合物 T T N P B を示し、その活性を表 3 に示す。

10

20



TTNPB

表 3

TTNPB	力価 (nM)	効果
RXR α	>10,000	<5%
RXR β	>10,000	<5%
RXR γ	>10,000	<5%
RAR α	52	30%
RAR β	4	40%
RAR γ	0.4	50%

TTNPBの細胞増殖に対する効果を図11に示す。TTNPBの IC_{50} 値は約 5×10^{-11} Mであり、 10^{-11} M以下の濃度では、細胞増殖には、実質上何ら影響を及ぼさない。しかしながら、これら2つの化合物(3-メチル-TTNEBとTTNPB)が併存する場合、それぞれが単独では実質上なんら抗増殖作用を表し得ないような濃度で、2つの化合物の組み合わせによって細胞増殖が効果的に阻害される。この2化合物の組み合わせは、相加作用以上の効果、即ち、相乗効果を与えるようである。

例えば、図12に示すように、濃度 10^{-11} MのTTNPBのチミジン取り込み阻害作用は9%である。しかしそれを濃度 10^{-8} M(細胞増殖には効果がない)の3-メチル-TTNEBと組み合わせると、49%という非常に高い阻害効果を示す。同様に、3-メチル-TTNEBの阻害作用はそれ単独では効果を示さない濃度のTTNPBの存在により大いに増大されることも見出された。

TTNPBのような化合物の毒性副作用は濃度依存性であることが周知であるので、そのようなRAR特異的化合物とRXR特異的化合物との併用による相乗効果は、低用量で有効ならしめると共に、その結果、毒性副作用を減少することができると期待される。例えば、癌の化学療法では、そのような2つの化合物を併用することで、比較的 low 用量で、高用量の化合物により得られる望ましくない副作用を最小限に抑えて、所望の有利な効果をもたすことができると予測される。

コトランスフェクションアッセイを用いるインビトロ研究によってもこの同じ相乗効果が示された。例えば、既述のコトランスフェクションアッセイを、RAR- α およびRXR- α と、ApoA1応答エレメント" A "部位(前後関係TKLUCにおける)[ラヂアスおよびカラサンサス(Ladiaz & Karathanasis), Science, 251: 561-65 (1991)]からなるリポーターを用い、HEPG2細胞内で行う。この研究では、既述のリポーター100ngを用い、RSVプロモーターの量を一定に保つために担体としてRSVCATを用いた。すべての化合物を、最終濃度 10^{-7} Mで加えた。RXR特異的化合物である3-メチル-TTNEB(上記表2)およびRAR特異的化合物であるTTNPB(上記表3)を用いた。下記の表4に示すように、コトランスフェクションアッセイを用いて観察される

、相対的に規格化した応答は、2化合物を併用したとき、これら化合物を個別に使用した場合と比較して、相乗的な効果のあることを証明していた。

表4

<u>化合物</u>	<u>リポーター活性, 誘導 (倍)</u>	
3-メチル-TTNEB		
TTNPB	3	
3-メチル-TTNEB+TTNPB	7	10
以上の説明から、当業者ならば認識できるように、RAR選択性化合物の特定の濃度における生物学的応答は該化合物をRXR選択性化合物と併用することにより相乗的に高められる。同様に、RXR選択性化合物の生物学的応答も、RAR選択性化合物を併用することにより高め得る。このように、RARおよびRXRに選択的な化合物を用いることにより、化合物を単独で用いる場合よりも低濃度で所望の生物学的応答を達成することが可能になった。そのようなRARとRXRとの組み合わせによって得られる利点には、少ない副作用で所望の治療効果を達成できることがある。加えて、RARとRXRの併用により、それぞれの化合物単独では得られない新規な効果を得ることができるかもしれない。 さらに、RXR-特異的化合物はまた、他のホルモン系の応答を相乗的に高めることも証明された。具体的には、ペルオキシソーム増殖因子-活性化受容体(peroxisome proliferator-activated receptor)(PPAR)は脂質ホメオスタシスでの役割を有する細胞内受容体スーパーファミリーのメンバーである。PPARはクロフィブリン酸のような両親媒性カルボキシレートによって活性化されることが示されており、ペルオキシソーム増殖因子と称されるこれらの物質は低脂血化剤としてヒトに用いられて来た。RXRαおよびPPAR発現プラスミドでトランスフェクトされたHepG2細胞に9-レチノイン酸(RARとRXRの両者を活性化するレチノイドリガンド)とクロフィブリン酸を投与すると、受容体遺伝子は、各リガンド独自による活性化の合計よりも高く活性化された。クリューワら(Kliewer et al.), Nature, 358: 771(1992)。同様に、HepG2細胞を、上記の2つの受容体でコトランスフェクションすると、表5に示すように、標的リポーター遺伝子の活性化に基づいて決定される応答は、RXR-特異的リガンド(3-メチル-		
TTNEB)		30
およびクロフィブリン酸の両者を添加した場合、相加的な応答以上の応答が得られることが見出された。		

表5

<u>化合物</u>	<u>規格化した応答 (%)</u>	
クロフィブリン酸	100	
3-メチル-TTNEB	90	
クロフィブリン酸+3-メチル-TTNEB	425	40
同様の相乗効果は、RXRおよびRXR特異的リガンドおよびビタミンD受容体(VDR)およびその同類リガンドを用いても観察された。ホルモン応答エレメントを有するCv1細胞をRXRβとVD受容体でコトランスフェクションし、RXR選択的な3-メチル-TTNEBおよび1,25-ジヒドロキシ-ビタミンD(1,25-D)を加えると、下記表6に示すように、それぞれのリガンド単独で観察されるよりも大きい相加効果が観察された。		

表6

化合物	規格化した応答 (%)
1, 2 5-D	1 0 0
3-メチル-TTNCB	1 3
1, 2 5-D + 3-メチル-TTNCB	1 9 0

上記の結果は、各受容体対 (R X R α / P P A R および R X R β / V D R の各々) は、それら各受容体を特異的に活性化することが既知であるリガンドの存在下、相乗性の応答を産生することができることを示している。結果は、単一物質の応答が、2つの物質の併用で上昇されること、あるいは混合物に含まれる各物質を低用量で使用するにより、もとの用量に匹敵する生物学および治療的応答を達成し得ることを示している。

R X R 特異的リガンドが R A R リガンド、P P A R リガンド、およびビタミン D リガンドと相乗的に作用し得るという観察は、R X R 特異的リガンドが単独で治療剤として有用であるのみならず、R X R 特異的リガンドを加えることで、上昇した生物学および治療的応答を得るための併用治療においても有用であることを示している。そのような併用治療はまた、低用量の各物質を用いることで、各物質に関連した副作用を減少するというさらなる利点をも与える。例えば、皮膚病 (ざ瘡、乾癬)、過剰増殖性疾患 (良性および悪性の腫瘍) およびカルシウムホメオスタシスの異常などの様々な疾患の治療のために、ビタミン D または関連のビタミン D 受容体リガンドを R X R 選択的化合物と併用することにより、ビタミン D 単独治療に起因する副作用を減少することができるかもしれない。

R X R は様々な細胞内受容体スーパーファミリーのメンバーとヘテロ二量体を形成することが知られているので、R X R 選択性リガンドの使用において観察される相乗的な応答は、ヘテロ二量体を形成することができる他の受容体を用いても達成できるかもしれないと予測される。そのような受容体には、上記のごとく、P P A R 類、R A R 類、ビタミン D、チロイドホルモン受容体、H N F 4、C O U P 受容体ファミリー、並びに、その他の未だ細胞内受容体スーパーファミリーのメンバーであると同定されていないものが含まれる。

また当業者ならば理解できるように、上に開示された化合物は、選択的なレチノイド受容体活性が要望される場面、および他の近縁の細胞内受容体との交差反応を最小限にすることが望まれる場面での、薬剤適用に容易に使用し得る。本発明のインビボ適用には、開示した化合物の哺乳動物、特にヒトへの投与が含まれる。

本発明の化合物は相対的に脂肪に可溶の、あるいは親油性の小分子であり、細胞質膜を通過する受動拡散によって侵入する。従って、これらのリガンドは経口、注射および局所適用に適する。適用されると、これらのリガンドは選択的にレチノイド X 受容体を活性化し、それにより選択的にこれら受容体を介する工程を調節する。

本発明の医薬組成物は、本発明の活性化合物またはそのような化合物の混合物を、哺乳動物、特にヒト対象内で所望の薬理学的活性を生産するに十分で無毒な量、当該技術分野で受容されている方法で組み込むことにより調製される。好ましくは、組成物は、一回投与剤あたり約 5 mg から約 5 0 0 mg の範囲から選択される活性であるが無毒な量の活性物質を含有する。この量は、望まれる具体的な生物学活性および患者の症状に応じて変化する。

使用し得る製剤的な担体またはビヒクルは、例えば、固体または液体であってよい。様々な製剤形を用いることができる。即ち、固体担体を用いる場合、製剤は単純な粉碎、油中での微細化、打錠、ゼラチン硬カプセルまたは腸溶性 - コーディングカプセルへの充填、微細粉末あるいはペレット形、トローチ、口内錠、または坐薬の形であってよい。液体担体を用いる場合、組成物はアンプルのような液剤、または水性または非水性懸濁液であってよい。局所投与には、柔らかく湿気のある、軟膏やクリームのような基剤を用い、活性成分を製剤化することができる。適当な軟膏基剤の例として、石油ろう、石油ろう + 揮発

10

20

30

40

50

性シリコン類、ラノリン、およびEucerin(Beiersdorf)のような水中油エマルジョンがある。適当なクリーム基剤の例として、Nivea Cream(Beiersdorf)、コールドクリーム(USP)、Purpose Cream(Johnson & Johnson)、疎水性軟膏(USP)およびLubriderm(Warner-Lambert)がある。

以下の実施例は医薬組成物を例示するものである。

実施例 4 7

以下の成分からゼラチン硬カプセルを製造する。

mg/カプセル	量	
3-メチル-TTNCB	140	10
乾燥澱粉	100	
ステアリン酸マグネシウム	10	
合計	250 mg	

上記成分を混合し収容量 250 mgのゼラチン硬カプセルに充填する。

実施例 4 8

以下の成分から錠剤を製造する。

mg/錠剤	量	
3-メチル-TTNCB	140	20
微結晶セルロース	200	
二酸化ケイ素(熔融)	10	
ステアリン酸	10	
合計	360 mg	

上記成分を混合し、各 360 mgの錠剤に打錠する。

実施例 4 9

以下の成分から、それぞれ活性成分 60 mgを含有する錠剤を以下の通り製造する。

mg/錠剤	量	
3-メチル-TTNCB	60	40
澱粉	45	
微結晶セルロース	35	
ポリビニルピロリドン(PVP)		
(10%水溶液として)	4	
カルボキシメチル澱粉ナトリウム(SCMS)	4.5	
ステアリン酸マグネシウム	0.5	
タルク	1.0	50
合計	150 mg	

活性成分、澱粉、およびセルロースをNo.45メッシュのUSふるいに通し、よく混合する。

得られた粉末にPVP溶液を混合した後、No.14メッシュのUSふるいに通す。生成した顆粒を50で乾燥し、No.18メッシュのU.S.ふるいに通す。予めNo.60メッシュUSふるいに通しておいたSCMS、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加え、混合した後、打錠機によって打錠し、それぞれ150mgの錠剤を得る。

実施例 5 0

それぞれ活性成分225mgを含有する坐剤を以下の通りに製造する。

3-メチルーTTNCB	225 mg	
飽和脂肪酸グリセリド	2,000 mg	
合計	2,225 mg	10

活性成分をNo.60メッシュのU.S.ふるいに通し、予め、最小必要量の熱を用いて融解しておいた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。次いで、混合物を容積が公称2gである坐剤型に注加し、放冷する。

実施例 5 1

以下のごとくにして静脈内投与のための製剤を製造する。

3-メチルーTTNCB	100 mg	
等張性食塩水	1,000 ml	
グリセロール	100 ml	20

化合物をグリセロールに溶解し、溶液を徐々に等張性食塩水で希釈する。次いで、上記成分の溶液を、1ml/分の速度で患者に静脈内投与する。

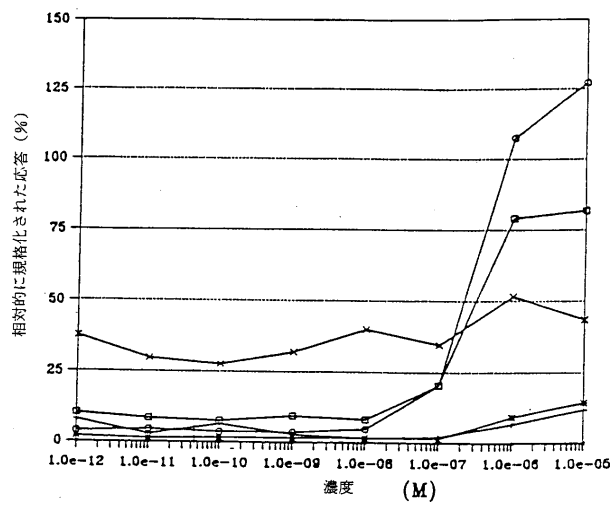
本発明化合物はまた標識してRXRの存在を調べるためのアッセイに用いることができる。それらは、選択的にRXRサブファミリーのメンバーと結合するので、他の近縁受容体の存在下でのRXR異性体の存在を調べるのに有用である。

本発明化合物は、そのレチノイドX受容体に対する選択的特異性の故に、インビトロでのレチノイドX受容体の試料の精製にも使用できる。そのような精製はレチノイドX受容体を含有する試料を1またはそれ以上の、開示された二環式誘導体化合物と混合し、化合物(リガンド)を受容体に結合させ、次いで結合したリガンド/受容体の組み合わせを、当業者既知の方法を用いる分離法によって分離することにより行うことができる。これらの方法には、カラム分離、ろ過、遠心、標識および物理的分離、および抗体複合体形成などが含まれる。

ここに好ましい実施態様を説明し、例示したので、本発明の範囲を逸脱することなく様々な置換および修飾を行うことができる。したがって、本明細書は本発明を例示する目的で記載したものであり、限定するものではない。

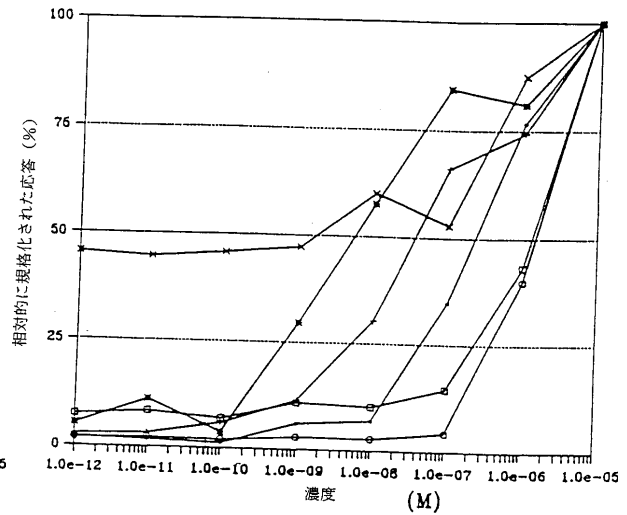
【 図 1 】

FIG. 1.



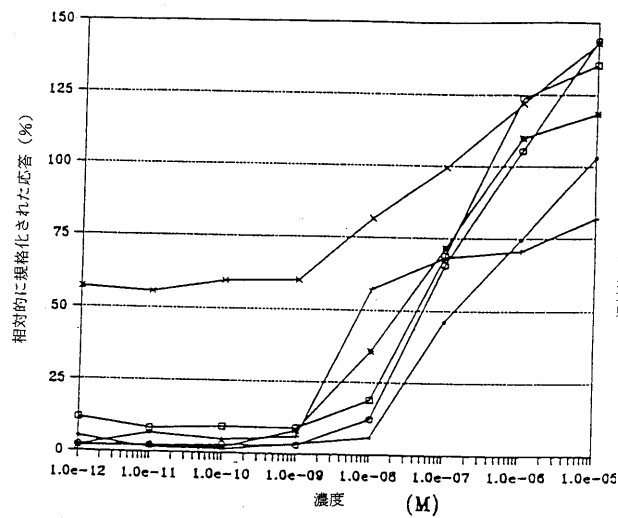
【 図 2 】

FIG. 2.



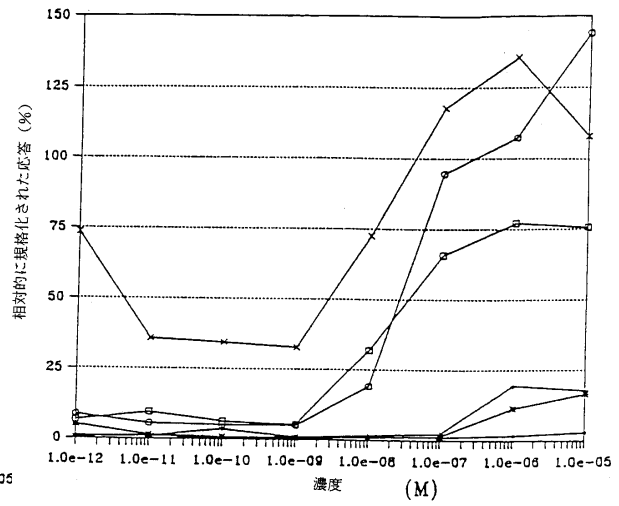
【 図 3 】

FIG. 3.



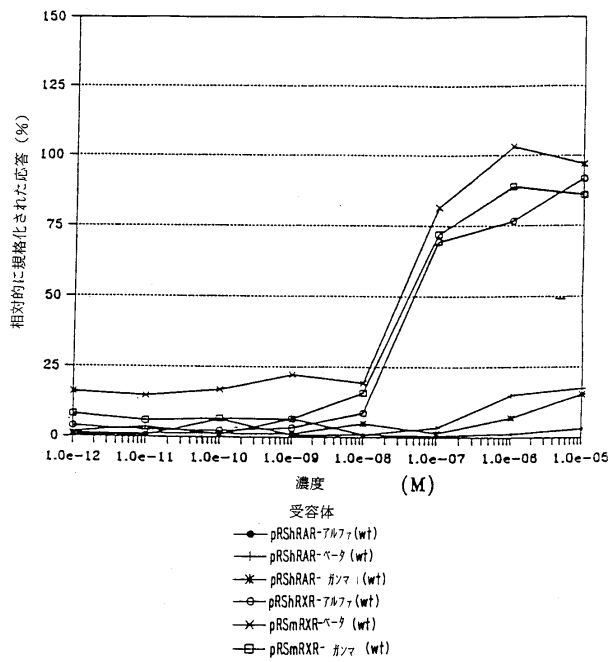
【 図 4 】

FIG. 4.



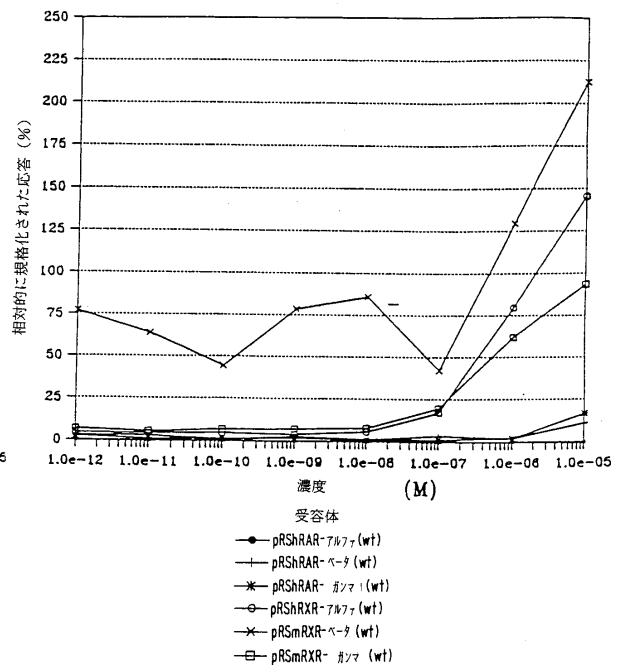
【 図 5 】

FIG. 5.



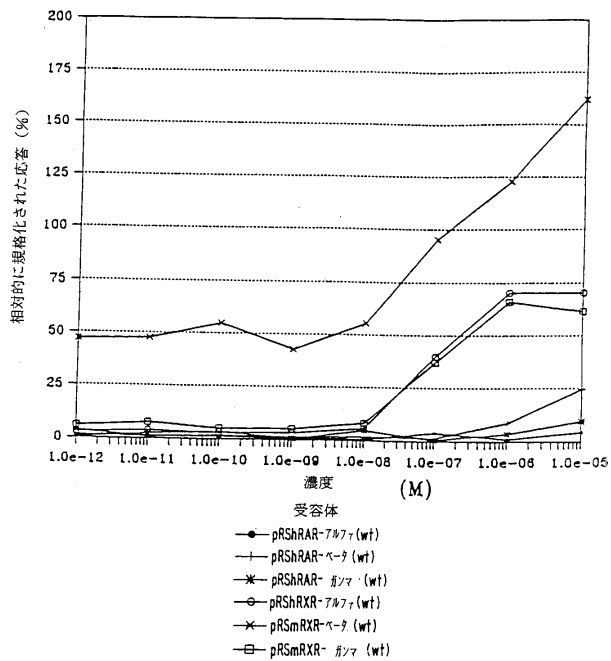
【 図 6 】

FIG. 6.



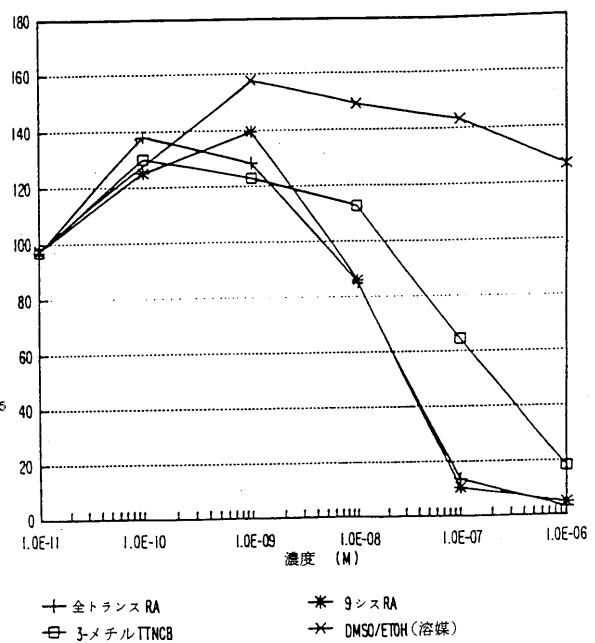
【 図 7 】

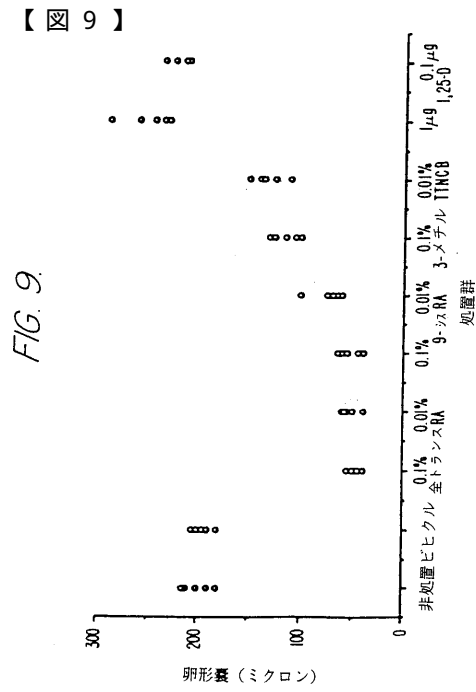
FIG. 7.



【 図 8 】

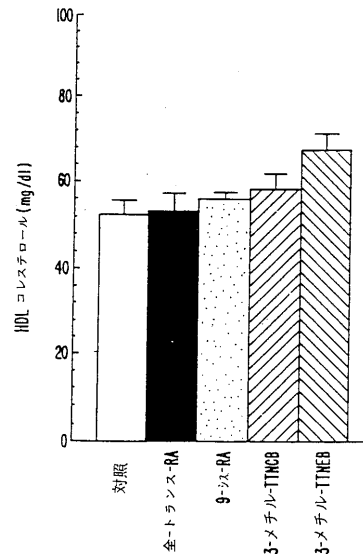
FIG. 8.





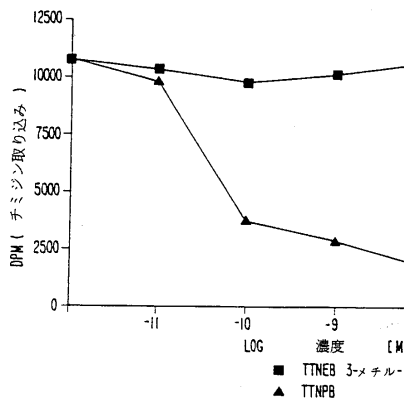
【図 10】

FIG. 10.



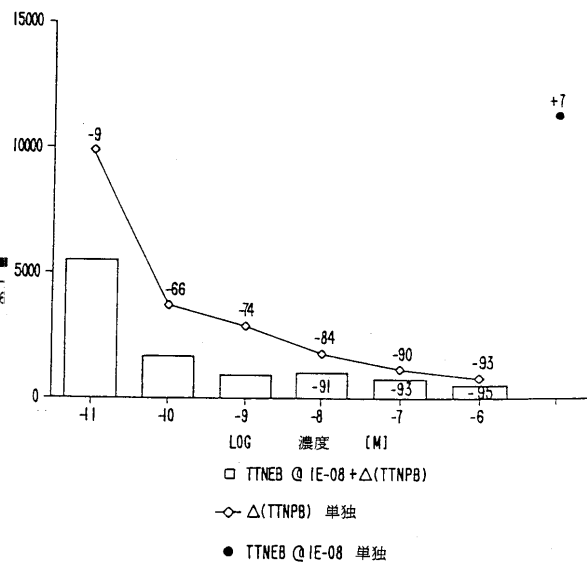
【図 11】

FIG. 11.



【図 12】

FIG. 12.



フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/336	A 6 1 K 31/336	
A 6 1 K 31/341	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/352	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/381	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/41	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/4418	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/443	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/455	A 6 1 K 31/455	
A 6 1 P 5/00	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 C 63/66	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 63/74	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 C 65/17	C 0 7 C 63/66	
C 0 7 C 65/19	C 0 7 C 63/74	
C 0 7 C 65/36	C 0 7 C 65/17	
C 0 7 C 65/40	C 0 7 C 65/19	
C 0 7 C 69/76	C 0 7 C 65/36	
C 0 7 C 233/66	C 0 7 C 65/40	
C 0 7 C 233/75	C 0 7 C 69/76	A
C 0 7 C 233/81	C 0 7 C 233/66	
C 0 7 C 235/84	C 0 7 C 233/75	
C 0 7 C 309/28	C 0 7 C 233/81	
C 0 7 C 327/16	C 0 7 C 235/84	
C 0 7 C 327/26	C 0 7 C 309/28	
C 0 7 D 213/79	C 0 7 C 327/16	
C 0 7 D 213/80	C 0 7 C 327/26	
C 0 7 D 257/04	C 0 7 D 213/79	
C 0 7 D 303/02	C 0 7 D 213/80	
C 0 7 D 307/34	C 0 7 D 257/04	E
C 0 7 D 311/58	C 0 7 D 303/02	
C 0 7 D 333/38	C 0 7 D 307/34	
C 0 7 D 333/40	C 0 7 D 311/58	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 333/38	
	C 0 7 D 333/40	
	C 0 7 D 405/04	

(31)優先権主張番号 08/003,223

(32)優先日 平成5年1月11日(1993.1.11)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 08/027,747

(32)優先日 平成5年3月5日(1993.3.5)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 08/052,051

(32)優先日 平成5年4月21日(1993.4.21)

(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 ベーム, マーカス・エフ
アメリカ合衆国 9 2 1 0 9 カリフォルニア、サン・ディエゴ、アパートメント 4 ジェイ、エパーツ
・ストリート 4 0 0 7 番
- (72)発明者 ハイマン, リチャード・エイ
アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア、エンシニタス、ハニーコウム・コート 1 4 7 番
- (72)発明者 ジ, リン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア、サン・ディエゴ、アパートメント 2 1 1 0、ショーラ
イン・ドライブ 7 1 2 0 番

審査官 爾見 武志

- (56)参考文献 特開昭 6 3 - 3 0 4 3 3 (J P , A)
特開昭 6 3 - 2 0 8 5 4 1 (J P , A)
特開昭 6 3 - 2 4 3 0 7 2 (J P , A)
特表平 8 - 5 0 2 2 3 8 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)
A61K 31/00 - 31/80
CA(STN)
REGISTRY(STN)